

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Potactasol 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Potactasol 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Potactasol 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).

Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τοποτεκάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,52 mg (0,0225 mmol) νατρίου.

Potactasol 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).

Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τοποτεκάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2,07 mg (0,09 mmol) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κίτρινο Λυοφιλοποιημένο υλικό

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ασθενών με μεταστατικό καρκίνο των ωοθηκών μετά από αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής ή επακόλουθης θεραπείας
- ασθενών με υποτροπή μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC) για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με το σχήμα πρώτης γραμμής δεν θεωρείται κατάλληλη (βλ. παράγραφο 5.1).

Η τοποτεκάνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη ενδείκνυται για ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας υποτροπιάζοντα μετά από ακτινοθεραπεία και για ασθενείς με νόσο Σταδίου IVB. Ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε σισπλατίνη χρειάζονται ένα παρατεταμένο διάστημα χωρίς θεραπεία για να αξιολογηθεί η θεραπεία του συνδυασμού (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της τοποτεκάνης θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Η τοποτεκάνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ιατρού, έμπειρου στη χρήση χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

#### Δοσολογία

Όταν η τοποτεκάνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, πρέπει να συμβουλευονται οι ολοκληρωμένες συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης.

Πριν τη χορήγηση του πρώτου σχήματος τοποτεκάνης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν αρχικό αριθμό ουδετεροφίλων  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 100 \times 10^9/l$  και επίπεδα αιμοσφαιρίνης  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (μετά από μετάγγιση, εάν απαιτείται).

#### Καρκίνος των ωθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα

##### *Αρχική δόση*

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι  $1,5 \text{ mg/m}^2$  επιφάνειας σώματος ανά ημέρα, χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω των 30 λεπτών ημερησίως, επί πέντε διαδοχικές ημέρες και με μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων μεταξύ της έναρξης κάθε κύκλου. Εάν η θεραπευτική αγωγή είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να συνεχισθεί έως την εξέλιξη της νόσου (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

##### *Επόμενες Δόσεις*

Η τοποτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι  $\geq 1 \times 10^9/l$ , ο αριθμός των αιμοπεταλίων  $\geq 100 \times 10^9/l$  και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (μετά από μετάγγιση αίματος, αν αυτό είναι απαραίτητο).

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση τοποτεκάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. G-CSF) ή μείωση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετεροφίλων.

Εάν επιλεγθεί μείωση της δόσης για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά  $0,25 \text{ mg/m}^2$  ημερησίως σε  $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  (ή στη συνέχεια να μειωθεί σε  $1,0 \text{ mg/m}^2$  ημερησίως, αν αυτό είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις θα πρέπει επίσης να μειωθούν, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από  $25 \times 10^9/l$ . Σε κλινικές μελέτες, η τοποτεκάνη διεκόπητο εάν η δόση είχε μειωθεί σε  $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  και απαιτείτο περαιτέρω μείωση της δόσης για τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Καρκίνος του τραχήλου

##### *Αρχική δόση*

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  χορηγούμενη ως μία 30 λεπτη ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1, 2 και 3. Η σισπλατίνη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 σε δόση  $50 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  μετά την δόση της τοποτεκάνης. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για έξι σχήματα ή έως την εξέλιξη της νόσου.

##### *Επόμενες δόσεις*

Η τοποτεκάνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι  $\geq 100 \times 10^9/l$  και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση τοποτεκάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. G-CSF) ή μείωση της δόσης για τη διατήρηση του αριθμού των ουδετεροφίλων.

Εάν επιλεγθεί η μείωση της δόσης για ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετεροφίλων  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 20% σε  $0,60 \text{ mg/m}^2$  ημερησίως για τα επόμενα σχήματα (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο  $0,45 \text{ mg/m}^2$  ημερησίως, εάν είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις θα πρέπει να μειωθούν με παρόμοιο τρόπο, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει

κάτω από  $25 \times 10^9/l$ .

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

##### *Μονοθεραπεία (καρκίνος των ωοθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα)*

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία με τη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης  $<20 \text{ ml/min}$ ). Η χρήση της τοποτεκάνης σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών ή μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και  $39 \text{ ml/min}$  είναι  $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  για πέντε συνεχόμενες ημέρες.

##### *Συνδυασμένη θεραπεία (καρκίνωμα του τραχήλου)*

Σε κλινικές μελέτες με συνδυασμό τοποτεκάνης και σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου, η αγωγή άρχισε μόνο σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού μικρότερη ή ίση του  $1,5 \text{ mg/dL}$ . Εάν κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας τοποτεκάνης/σισπλατίνης, η κρεατινίνη ορού υπερβεί τα  $1,5 \text{ mg/dL}$ , συνιστάται η αναφορά στις ολοκληρωμένες συνταγογραφικές πληροφορίες για βοήθεια ως προς την μείωση της δόσης/συνέχιση της σισπλατίνης.

Εάν διακοπεί η σισπλατίνη, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με συνέχιση της μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου.

#### *Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια*

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού μεταξύ  $1,5$  και  $10 \text{ mg/dl}$ ) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  για πέντε ημέρες κάθε τρεις εβδομάδες.

Παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση της τοποτεκάνης. Εντούτοις τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη σύσταση δοσολογίας για αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Η εμπειρία με τη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού  $<10 \text{ mg/dl}$ ) λόγω κίρρωσης είναι ανεπαρκής. Η χρήση της τοποτεκάνης δεν συνιστάται σε αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

### Τρόπος χορήγησης

Το Rotactasol είναι για ενδοφλέβια έγχυση μετά την ανασύσταση και την αραίωση. Θα πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

*Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος*  
Η ανασύσταση και η αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό. Η προετοιμασία θα πρέπει να γίνεται σε μία προκαθορισμένη περιοχή υπό άσηπτες συνθήκες.

Επαρκή προστατευτικά γάντια, γυαλιά, ρόμπες και μάσκες πρέπει να φοριούνται. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για να αποφευχθεί το φάρμακο που κατά λάθος έρχεται σε επαφή με τα μάτια. Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, ξεπλύνετε με μεγάλες ποσότητες νερού. Στη συνέχεια, ζητήστε ιατρική αξιολόγηση από έναν ιατρό. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε σχολαστικά την προσβεβλημένη περιοχή με μεγάλη ποσότητα νερού. Πάντα να πλένετε τα χέρια σας μετά την αφαίρεση των γαντιών. Βλ. παράγραφο 6.6.

Προσωπικό σε κύηση δεν πρέπει να χειρίζεται την κυτταροτοξική προετοιμασία.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τα έκδοχά του που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)
- Σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου, γεγονός που καταμαρτυρείται από τιμή εκκίνησης πριν τη θεραπεία του αριθμού ουδετερόφιλων, μικρότερης από  $1,5 \times 10^9/l$  ή/και του αριθμού των αιμοπεταλίων ίσης ή μικρότερης από  $100 \times 10^9/l$ .

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αιματολογική τοξικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη και θα πρέπει να προσδιορίζεται τακτικά το πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.2).

Ομοίως όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μυελοκαταστολή. Μυελοκαταστολή που οδήγησε σε σήψη και θάνατοι λόγω σήψης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η επαγόμενη από την τοποτεκάνη ουδετεροπενία, μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενική κολίτιδα. Θάνατοι από ουδετεροπενική κολίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με τοποτεκάνη. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πυρετό, ουδετεροπενία και ένα συμβατό πρότυπο κοιλιακού άλγους, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ουδετεροπενικής κολίτιδας.

Η τοποτεκάνη έχει συσχετισθεί με αναφορές για διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), ορισμένες από τις οποίες υπήρξαν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8). Υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ιστορικό ΔΠΝ, ίνωση, καρκίνο του πνεύμονα, θωρακική έκθεση σε ακτινοβολία και χρήση πνευμονοτοξικών ουσιών ή/και παραγόντων ενεργοποίησης αποικίων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ILD (π.χ. βήχας, πυρετός δύσπνοια ή/και υποξία) και η τοποτεκάνη θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί νέα διάγνωση ΔΠΝ.

Η τοποτεκάνη ως μονοθεραπεία και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη σχετίζονται συχνά με κλινικά σχετική θρομβοκυτταροπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση της τοποτεκάνης, π.χ. αν εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όγκων.

Όπως είναι αναμενόμενο, ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (PS >1) παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης και αυξημένη εμφάνιση επιπλοκών, όπως πυρετός, λοίμωξη και σήψη (βλ. παράγραφο 4.8). Η προσεκτική αξιολόγηση της κατάστασης κατά το χρόνο που χορηγείται η θεραπεία είναι σημαντική, ώστε να διασφαλισθεί ότι η κατάσταση των ασθενών δεν επιδεινώνεται σε PS 3.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία στη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με βαρεία νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min) ή με βαρεία ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl), που οφείλεται σε κίρρωση. Η χρήση της τοποτεκάνης σε αυτές τις ομάδες ασθενών δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού ανάμεσα σε 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη σε δόση  $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$  επί πέντε ημέρες, κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μία μείωση στην κάθαρση της τοποτεκάνης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία διαθέσιμα για την αναφορά συνιστώμενης δοσολογίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί *in vivo* φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ανθρώπους.

Η τοποτεκάνη δεν αναστέλλει τη δράση των ενζύμων του P450 στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.2). Σε μια μελέτη πληθυσμού με χρήση ενδοφλέβιας οδού χορήγησης, η σύγχρονη χορήγηση γρανισετρόνης, ονδασετρόνης, μορφίνης ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να έχει σημαντική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ολικής τοποτεκάνης (ενεργού και μη ενεργού μορφής).

Όταν συνδυάζεται η τοποτεκάνη με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, ίσως απαιτεί μείωση των δόσεων και των δύο φαρμάκων για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα. Πάντως όταν συνδυάζεται με παράγοντες πλατίνας, υπάρχει μια διακριτή αλληλεπίδραση που εξαρτάται από την αλληλουχία ανάλογα αν ο παράγων της πλατίνας χορηγείται την ημέρα 1 ή 5 της χορήγησης τοποτεκάνης. Εάν η σισπλατίνη ή η καρβοπλατίνη χορηγείται την ημέρα 1 της χορήγησης τοποτεκάνης, πρέπει ο κάθε παράγοντας να δίδεται σε χαμηλότερη δόση για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα συγκριτικά με τη δόση κάθε παράγοντα που μπορεί να δοθεί αν ο παράγων της πλατίνας δοθεί την ημέρα 5 της χορήγησης τοποτεκάνης.

Όταν χορηγήθηκε τοποτεκάνη (0,75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες) και σισπλατίνη (60 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα την ημέρα 1) σε 13 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση του AUC (12%, n = 9) και της C<sub>max</sub> (23%, n = 11) την ημέρα 5. Η αύξηση αυτή θεωρείται απίθανο να έχει κλινική σημασία.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Σε προκλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί, ότι η τοποτεκάνη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσπλασίες (βλ. παράγραφο 5.3). Όπως και άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη και συνεπώς οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να συμβουλεύονται να αποφεύγουν να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη.

Όπως με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, οι ασθενείς που λαμβάνουν τοποτεκάνη πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτοί ή οι σύντροφοι τους πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο.

##### Κύηση

Εάν η τοποτεκάνη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη, η ασθενής πρέπει να προειδοποιείται για τους δυνητικούς κινδύνους προς το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Η χορήγηση της τοποτεκάνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν η τοποτεκάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την έναρξη της θεραπείας.

##### Γονιμότητα

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε επίμυες δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, η τοποτεκάνη έχει γονοτοξική δράση και δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο επιδράσεων στη γονιμότητα, συμπεριλαμβανομένης της ανδρικής γονιμότητας.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, εάν το αίσθημα της κόπωσης και η αδυναμία επιμένουν.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια μελετών για τον καθορισμό της δόσης, που περιελάμβαναν 523 ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών και 631 ασθενείς με υποτροπιάζοντα μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η τοξικότητα που περιορίζει τη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη είναι αιματολογικής φύσεως. Η τοξικότητα ήταν προβλέψιμη και αναστρέψιμη. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις αθροιστικής αιματολογικής ή μη αιματολογικής τοξικότητας.

Το προφίλ ασφάλειας της τοποτεκάνης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε κλινικές μελέτες καρκίνου του τραχήλου είναι σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε με τη μονοθεραπεία τοποτεκάνης. Η συνολική αιματολογική τοξικότητα είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη, συγκριτικά με μονοθεραπεία τοποτεκάνη, αλλά υψηλότερη από ότι μόνο με σισπλατίνη.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν όταν η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σισπλατίνη, ωστόσο αυτές οι καταστάσεις παρατηρήθηκαν με μονοθεραπεία σισπλατίνης και δεν αποδίδονται στην τοποτεκάνη. Πρέπει να συμβουλευονται οι συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της σισπλατίνης.

Τα ολοκληρωμένα δεδομένα ασφαλείας για την μονοθεραπεία με τοποτεκάνη παρουσιάζονται παρακάτω.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω, ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και απόλυτη συχνότητα (όλα τα αναφερθέντα περιστατικά). Η συχνότητα περιγράφεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), και μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

##### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ συχνές: λοίμωξη

Συχνές: σηψαιμία<sup>1</sup>

##### Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: εμπύρετος ουδετεροπενία  
ουδετεροπενία (βλ. Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος πιο κάτω)  
θρομβοκυτταροπενία  
αναιμία  
λευκοπενία

Συχνές: πανκυτταροπενία

Μη γνωστές: σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με θρομβοκυτταροπενία)

##### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αντίδραση υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου εξανθήματος

Σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση  
αγγειοοίδημα  
κνίδωση

##### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

*Πολύ συχνές:* ανορεξία (που μπορεί να είναι σοβαρή)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

*Σπάνιες:* διάμεση πνευμονοπάθεια (ορισμένα περιστατικά ήταν θανατηφόρα)

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

*Πολύ συχνές:* Ναυτία, έμετος και διάρροια (που μπορεί να είναι όλες σοβαρής μορφής), δυσκοιλιότητα  
κοιλιακό άλγος<sup>2</sup>  
βλεννογονίτιδα

*Μη γνωστές:* γαστρεντερική διάτρηση

Διαταραχές του ήπατος

*Συχνές:* υπερχολερυθριναιμία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

*Πολύ συχνές:* αλωπεκία

*Συχνές:* κνησμός

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

*Πολύ συχνές:* πυρεξία  
αδυναμία  
κόπωση

*Συχνές:* κακουχία

*Πολύ σπάνιες:* εξαγγείωση<sup>3</sup>

*Μη γνωστές:* φλεγμονή των βλεννογόνων

<sup>1</sup> Θάνατοι λόγω σήψαιμιας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.4)

<sup>2</sup> Ουδετεροπενική κολίτιδα, περιλαμβανομένης της θανατηφόρας ουδετεροπενικής κολίτιδας, έχει αναφερθεί ως επιπλοκή της επαγόμενης από την τοποτεκάνη ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>3</sup> Οι αντιδράσεις ήταν ήπιες και γενικά δεν χρειάστηκε ειδική θεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω δυνητικά μπορεί να εμφανισθούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότητες που σχετίζονται με τις αιματολογικές και τις μη-αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και παρατίθενται παρακάτω αντιπροσωπεύουν τις αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρείται ότι σχετίζονται/πιθανώς σχετίζονται με τη θεραπεία με τοποτεκάνη.

Αιματολογικές

*Ουδετεροπενία:* Σοβαρή (αριθμός ουδετερόφιλων  $<0,5 \times 10^9/l$ ) κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου στο 55% των ασθενών, με διάρκεια  $\geq$  των επτά ημερών στο 20% και συνολικά στο 77% των ασθενών (39% των κύκλων χορήγησης). Σε συνδυασμό με σοβαρή ουδετεροπενία, πυρετός ή λοίμωξη εμφανίστηκε στο 16% των ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και συνολικά στο 23% των ασθενών (6% των κύκλων χορήγησης). Ο διάμεσος χρόνος για την έναρξη σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν εννέα ημέρες και η διάμεση διάρκειά της επτά ημέρες. Σοβαρή ουδετεροπενία διήρκεσε πάνω από επτά ημέρες στο 11% των κύκλων χορήγησης συνολικά. Από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή κατά τις κλινικές μελέτες (συμπεριλαμβανομένων τόσο αυτών με σοβαρή ουδετεροπενία, όσο και εκείνων που δεν ανέπτυξαν σοβαρή ουδετεροπενία), το 11% (στο 4% των κύκλων χορήγησης) ανέπτυξε πυρετό και 26% (στο 9% των κύκλων χορήγησης) παρουσίασε λοίμωξη. Επιπρόσθετα, 5% από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή (στο 1% των κύκλων χορήγησης) παρουσίασε σήψη (βλ. παράγραφο 4.4).



*Θρομβοκυτταροπενία:* Σοβαρή (αιμοπετάλια  $<25 \times 10^9/l$ ) στο 25% των ασθενών (στο 8% των κύκλων χορήγησης). Μέτρια (αιμοπετάλια μεταξύ  $25,0$  και  $50,0 \times 10^9/l$ ) στο 25% των ασθενών (στο 15% των κύκλων χορήγησης). Ο διάμεσος χρόνος για την εμφάνιση σοβαρής θρομβοκυτταροπενίας ήταν η ημέρα 15 και η διάμεση διάρκεια ήταν πέντε ημέρες. Στο 4% των κύκλων χορήγησης δόθηκε μετάγγιση αιμοπεταλίων. Αναφορές σημαντικών επιπτώσεων που να συνδέονται με τη θρομβοκυτταροπενία περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών λόγω αιμορραγούντων όγκων δεν ήταν συχνές.

*Αναιμία:* Μέτρια έως σοβαρή (Hb ίση ή μικρότερη από  $8,0 \text{ g/dl}$ ) στο 37% των ασθενών (στο 14% των κύκλων χορήγησης). Μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων χορηγήθηκαν στο 52% των ασθενών (στο 21% των κύκλων χορήγησης).

#### Μη Αιματολογικές

Συχνά αναφερόμενες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικές, όπως ναυτία (52%), έμετος (32%), διάρροια (18%), δυσκοιλιότητα (9%) και βλεννογονίτιδα (14%). Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής (Βαθμός 3 ή 4) ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και βλεννογονίτιδας ήταν 4, 3, 2 και 1%, αντιστοίχως.

Ήπιο κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών.

Κόπωση παρατηρήθηκε στο 25% περίπου και αδυναμία στο 16% περίπου των ασθενών που ελάμβαναν τοποτεκάνη. Σοβαρή (Βαθμός 3 ή 4) κόπωση και εξασθένηση παρουσιάστηκαν και οι δύο με συχνότητα 3%.

Ολική ή εκσεσημασμένη αλωπεκία παρατηρήθηκε στο 30% των ασθενών και μερική αλωπεκία στο 15% των ασθενών.

Άλλα σοβαρά φαινόμενα που θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται ή πιθανώς σχετίζονται με την αγωγή με τοποτεκάνη ήταν ανορεξία (12%), κακουχία (3%) και υπερχολερυθριναιμία (1%).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα και αναφυλακτικές αντιδράσεις, έχουν σπανίως αναφερθεί. Σε κλινικές μελέτες εξάνθημα οποιασδήποτε αιτιολογίας αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών και κνησμός στο 1,5% των ασθενών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη (έως 10 φορές τη συνιστώμενη δόση) και τοποτεκάνη κάψουλες (έως 5 φορές της συνιστώμενης δόσης). Τα σημεία και συμπτώματα που παρατηρήθηκαν μετά από υπερδοσολογία συμφωνούσαν με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τοποτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι πρωταρχικές επιπλοκές της υπερδοσολογίας είναι η καταστολή του μυελού των οστών και η βλεννογονίτιδα. Επιπλέον, αυξημένα ηπατικά ένζυμα έχουν αναφερθεί με ενδοφλέβια υπερδοσολογία τοποτεκάνης.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας τοποτεκάνης. Περαιτέρω διαχείριση θα πρέπει να είναι όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συνιστάται από το εθνικό κέντρο δηλητηριάσεων όπου είναι διαθέσιμο.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, φυτικά αλκαλοειδή και άλλα φυσικά προϊόντα, Κωδικός ATC: L01CE01

### Μηχανισμός δράσης

Η αντινεοπλασματική δράση της τοποτεκάνης συνδέεται με την αναστολή της τοποϊσομεράσης-I, ενός ενζύμου που συμμετέχει άμεσα στην αντιγραφή του DNA, καθώς χαλαρώνει την αλυσίδα συστροφής του DNA, που ευρίσκεται μπροστά από την κινούμενη «περόνη αναδίπλωσης». Η τοποτεκάνη αναστέλλει την τοποϊσομεράση-I, σταθεροποιώντας το ομοιοπολικό σύμπλοκο του ενζύμου και της αποχωριζόμενης αλυσίδας του DNA, που αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν του καταλυτικού μηχανισμού. Η συνέπεια της αναστολής της τοποϊσομεράσης-I από την τοποτεκάνη σε κυτταρικό επίπεδο είναι η επαγωγή θραυσμάτων μονής αλυσίδας του DNA, συνδεδεμένων με πρωτεΐνη.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Υποτροπιάζων καρκίνος των ωοθηκών

Σε μία συγκριτική μελέτη του συνδυασμού τοποτεκάνης και πακλιταξέλης σε ασθενείς με καρκίνωμα των ωοθηκών που είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (n = 112 και 114, αντίστοιχα), το ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) ήταν 20,5% (13%, 28%) έναντι 14% (8%, 20%) και ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη ήταν 19 εβδομάδες έναντι 15 εβδομάδων (αναλογία κινδύνου 0,7 [0,6, 1,0]), για την τοποτεκάνη και την πακλιταξέλη, αντίστοιχα. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 62 εβδομάδες για την τοποτεκάνη έναντι 53 εβδομάδων για την πακλιταξέλη (αναλογία κινδύνου 0,9 [0,6, 1,3]).

Το ποσοστό ανταπόκρισης στο συνολικό πρόγραμμα για το καρκίνωμα των ωοθηκών (n = 392, όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με σισπλατίνη ή με τον συνδυασμό σισπλατίνης και πακλιταξέλης) ήταν 16%. Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση στις κλινικές μελέτες ήταν 7,6-11,6 εβδομάδες. Σε ασθενείς που είχαν αντοχή στη σισπλατίνη ή εμφάνισαν υποτροπή εντός 3 μηνών μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη (n = 186), το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 10%.

Αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να αξιολογούνται στο πλαίσιο του συνολικού προφίλ ασφαλείας του φαρμακευτικού προϊόντος, ιδιαιτέρως ως προς τη σημαντική αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.8).

Μία συμπληρωματική αναδρομική ανάλυση διεξήχθη σε δεδομένα από 523 ασθενείς με υποτροπιάζων καρκίνωμα των ωοθηκών. Συνολικά, παρατηρήθηκαν 87 περιπτώσεις πλήρους και μερικής ανταπόκρισης, με 13 από αυτές να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των κύκλων 5 και 6, και 3 να εμφανίζονται στη συνέχεια. Από τις ασθενείς που έλαβαν περισσότερους από 6 κύκλους θεραπείας, το 91% ολοκλήρωσαν τη μελέτη όπως ήταν προγραμματισμένο ή έλαβαν θεραπεία έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, με μόνο το 3% να αποσύρεται λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### Υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Μία μελέτη Φάσης III (Μελέτη 478) συνέκρινε την τοποτεκάνη από το στόμα συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) (n = 71) με τη BSC μόνο (n = 70) σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή μετά από τη θεραπεία πρώτης γραμμής (διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου [TTP] από τη θεραπεία πρώτης γραμμής: 84 ημέρες για την τοποτεκάνη από το στόμα συν BSC, 90 ημέρες για τη BSC μόνο) και για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Στην ομάδα από του στόματος τοποτεκάνης και BSC υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα BSC μόνο (Log-rank p = 0,0104). Το μη διορθωμένο πηλίκo κινδύνου για την ομάδα της από του στόματος τοποτεκάνης και BSC έναντι της ομάδας BSC μόνο ήταν 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη συν BSC ήταν 25,9 εβδομάδες (95%

CI: 18,3, 31,6) συγκριτικά με 13,9 εβδομάδες (95% CI: 11,1, 18,6) για ασθενείς που έλαβαν BSC μόνο ( $p = 0,0104$ ).

Η αναφορά συμπτωμάτων από τους ασθενείς μέσω μη τυφλής αξιολόγησης κατέδειξε μία σταθερή τάση οφέλους στα συμπτώματα του σχήματος από του στόματος τοποτεκάνης συν BSC.

Μία μελέτη Φάσης II (Μελέτη 065) και μία μελέτη Φάσης III (Μελέτη 396) διεξήχθησαν για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης τοποτεκάνης από το στόμα έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης τοποτεκάνης σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή  $\geq 90$  ημέρες μετά την ολοκλήρωση ενός προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος. (βλ. Πίνακα 1). Η από του στόματος και η ενδοφλέβια τοποτεκάνη συσχετίστηκαν με παρόμοια ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με υποτροπή ευαίσθητου SCLC στις αναφορές των συμπτωμάτων από τους ασθενείς με μία μη τυφλή κλίμακα αξιολόγησης στη κάθε μία από αυτές τις δύο μελέτες.

**Πίνακας 1. Σύνοψη επιβίωσης, ποσοστού ανταπόκρισης και χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με SCLC που έλαβαν τοποτεκάνη από το στόμα ή ενδοφλεβίως**

	Μελέτη 065		Μελέτη 396	
	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Διάμεση επιβίωση (εβδομάδες) (95% CI)</b>	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Πηλίκο κινδύνου (95% CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
<b>Ποσοστό ανταπόκρισης (%) (95% CI)</b>	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
<b>Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI)</b>	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
<b>Διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες) (95% CI)</b>	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Πηλίκο κινδύνου (95% CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = συνολικός αριθμός υπό θεραπεία ασθενών.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III, η οποία σύγκρινε ενδοφλέβια (IV) τοποτεκάνη με κυκλοφωσφamide, δοξορουβικίνη και βινκριστίνη (CAV) σε ασθενείς με υποτροπή ευαίσθητου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, ο συνολικός ρυθμός ανταπόκρισης ήταν 24,3% για την τοποτεκάνη συγκριτικά με 18,3% για την ομάδα CAV. Ο διάμεσος χρόνος εξέλιξης ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες (13,3 εβδομάδες και 12,3 εβδομάδες αντίστοιχα). Η διάμεση επιβίωση για τις δύο ομάδες ήταν 25,0 και 24,7 αντίστοιχα. Ο λόγος κινδύνου ως προς την επιβίωση με τοποτεκάνη IV σχετικά με το CAV ήταν 1,04 (95% CI: 0,78, 1,40).

Ο βαθμός ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη στο συνδυασμένο πρόγραμμα μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα ( $n = 480$ ) για ασθενείς με υποτροπή της νόσου που ήταν ευαίσθητη στη θεραπεία πρώτης γραμμής, ήταν 20,2%. Η διάμεση επιβίωση ήταν 30,3 εβδομάδες (95% CI: 27,6, 33,4).

Σε ένα πληθυσμό ασθενών με ανθεκτικό μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν στη πρώτη θεραπεία), το ποσοστό ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη ήταν 4,0%.

#### *Καρκίωμα του τραχήλου*

Σε μία τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη Φάσης III που έγινε από την Ομάδα Γυναικολογικής Ογκολογίας (GOG 0179), η τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ( $n = 147$ ) συγκρίθηκε με μόνο σισπλατίνη ( $n = 146$ ) για τη θεραπεία ιστολογικά επιβεβαιωμένου εμμένου, υποτροπιάζοντος ή Σταδίου IVB

καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όπου η χειρουργική αντιμετώπιση ή/και η ακτινοβολία δεν θεωρήθηκαν κατάλληλα. Η τοποτεκάνη συν σισπλατίνη είχαν στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση σχετικά με τη μονοθεραπεία με σισπλατίνη μετά τη ρύθμιση για προσωρινή ανάλυση (Λογαριθμική ταξινόμηση  $p = 0,033$ ).

**Πίνακας 2. Αποτελέσματα μελέτης Μελέτη GOG-0179**

<b>(ITT) Αρχικός πληθυσμός</b>		
	<b>Σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες</b>	<b>Σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1 + Τοποτεκάνη 0,75 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1-3 κάθε 21 ημέρες</b>
<b>Επιβίωση (μήνες)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Διάμεση (95% CI)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,76 (0,59, 0,98)	
Λογαριθμική ταξινόμηση	0,033	
<b>Ασθενείς χωρίς προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη</b>		
	<b>Σισπλατίνη</b>	<b>Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη</b>
<b>Επιβίωση (μήνες)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>
Διάμεση (95% CI)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,51 (0,31, 0,82)	
<b>Ασθενείς με προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη</b>		
	<b>Σισπλατίνη</b>	<b>Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη</b>
<b>Επιβίωση (μήνες)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Διάμεση (95% CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

Σε ασθενείς ( $n = 39$ ) με υποτροπή εντός 180 ημερών μετά την χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη, η διάμεση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 4,6 μήνες (95% CI: 2,6, 6,1) έναντι 4,5 μηνών (95% CI: 2,9, 9,6) για το σκέλος της σισπλατίνης, με λόγο κινδύνου 1,15 (0,59, 2,23). Σε αυτούς τους ασθενείς ( $n = 102$ ) με υποτροπή μετά από 180 ημέρες, η διάμεση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 9,9 μήνες (95% CI: 7, 12,6) έναντι 6,3 μηνών (95% CI: 4,9, 9,5) για το σκέλος της σισπλατίνης με λόγο κινδύνου 0,75 (0,49, 1,16).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η τοποτεκάνη αξιολογήθηκε επίσης σε παιδιατρικό πληθυσμό· ωστόσο μόνο περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια είναι διαθέσιμα.

Σε μία ανοικτή μελέτη που περιελάμβανε παιδιά ( $n = 108$ , ηλικίας: βρέφη έως 16 ετών) με υποτροπιάζοντες ή εξελισσόμενους συμπαγείς όγκους, η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε δόση έναρξης 2,0 mg/m<sup>2</sup> χορηγούμενη ως 30λεπτη έγχυση για 5 ημέρες επαναλαμβανόμενη κάθε 3 εβδομάδες για έως ένα έτος εξαρτώμενο από την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι τύποι των όγκων που περιελήφθησαν ήταν σάρκωμα Ewing/όγκοι από αρχέγονα νευροεξωδερματικά κύτταρα, νευροβλάστωμα, οστεοβλάστωμα και ραβδομυοσάρκωμα. Αντικαρκινική δράση δείχθηκε κυρίως σε ασθενείς με νευροβλάστωμα. Οι τοξικές δράσεις της τοποτεκάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζοντες και ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους, ήταν παρόμοιες με αυτές που ιστορικά παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Σε αυτή τη μελέτη, σαράντα έξι (43%) ασθενείς έλαβαν G-CSF σε 192 (42,1%) σχήματα· εξήντα πέντε (60%) έλαβαν μεταγγίσεις με ασκούς συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και πενήντα (46%) έλαβαν αιμοπετάλια σε 139 και 159 σχήματα (30,5% και 34,9%), αντίστοιχα. Με βάση τον περιορισμό της δόσης ως προς την τοξικότητα της μυελοκαταστολής, η μέγιστη ανεκτή δόση (ΜΑΔ) καθιερώθηκε στα 2,0 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα με G-CSF και

1,4 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα χωρίς G-CSF σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους (βλ. παράγραφο 5.2).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τοποτεκάνης σε δόσεις από 0,5 έως 1,5 mg/m<sup>2</sup>, με 30λεπτη έγχυση την ημέρα επί πέντε ημέρες, η τοποτεκάνη παρουσίασε υψηλό βαθμό κάθαρσης στο πλάσμα 62 1/h (SD22), που αντιστοιχεί στα 2/3 περίπου της αιματικής ροής στο ήπαρ. Η τοποτεκάνη είχε επίσης υψηλό όγκο κατανομής, περίπου 132 l (SD57) και σχετικά βραχεία ημιζωή 2-3 ωρών. Η σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων δεν έδειξε κάποια αλλαγή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες στη διάρκεια των 5 ημερών της χορήγησης του φαρμάκου. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξήθηκε σχεδόν κατ'αναλογία με την αύξηση της δόσης. Η συσσώρευση της τοποτεκάνης με επανειλημμένη ημερήσια δοσολογία είναι λίγη ή ανύπαρκτη και δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής στη φαρμακοκινητική μετά από πολλαπλές δόσεις. Προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η σύνδεση της τοποτεκάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (35%) και η κατανομή μεταξύ των κυττάρων του αίματος και του πλάσματος αρκετά ομοιογενής.

### Βιομετασχηματισμός

Η απέκκριση της τοποτεκάνης έχει διερευνηθεί μερικώς μόνο στον άνθρωπο. Μία σημαντική οδός κάθαρσης της τοποτεκάνης ήταν με υδρόλυση του δακτυλίου της λακτόνης για να σχηματισθεί ανοικτός καρβοξυλικός δακτύλιος.

Ο μεταβολισμός αντιστοιχεί σε <10% της απέκκρισης της τοποτεκάνης. Ένας N-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης, που έδειξε ότι έχει παρόμοια ή μικρότερη δράση από τη μητρική ουσία σε μία δοκιμασία βασισόμενη στα κύτταρα, βρέθηκε στα ούρα, το πλάσμα και τα κόπρανα. Η μέση αναλογία AUC μεταβολίτη:μητρικής ουσίας ήταν <10% τόσο για την ολική τοποτεκάνη όσο και για την τοποτεκάνη λακτόνη. Ένας O-γλυκουρονικός μεταβολίτης της τοποτεκάνης και N-διμεθυλιωμένη τοποτεκάνη αναγνωρίστηκαν στα ούρα.

### Αποβολή

Η ολική ανάκτηση του υλικού που σχετίζεται με την τοποτεκάνη μετά από πέντε ημερήσιες δόσεις τοποτεκάνης ήταν 71 έως 76% της χορηγούμενης ενδοφλέβιας δόσης. Περίπου 51% απεβλήθη ως ολική τοποτεκάνη και 3% απεβλήθη ως N-διμεθυλιωμένη τοποτεκάνη στα ούρα. Η απέκκριση στα κόπρανα της ολικής τοποτεκάνης αντιστοιχούσε στο 18% ενώ η απέκκριση στα κόπρανα της N-διμεθυλιωμένης τοποτεκάνης ήταν 1,7%. Συνολικά, ο N-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης απέδωσε κατά μέσο όρο λιγότερο από το 7% (εύρος 4-9%) του συνολικού υλικού που σχετίζεται με την τοποτεκάνη στα ούρα και στα κόπρανα. Η τοποτεκάνη-O-γλυκορουνίδιο και η N-διμεθυλιωμένη τοποτεκάνη-O-γλυκορουνίδιο στα ούρα ήταν λιγότερο από 2,0%.

Δεδομένα *in vitro*, όπου χρησιμοποιούνται ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα δείχνουν το σχηματισμό μικρών ποσοτήτων N-διμεθυλιωμένης τοποτεκάνης. Στον άνθρωπο, όπως και στα ζώα, ένα σημαντικό ποσοστό της δόσης (γενικά 20-60%) απεκκρίθηκε στα ούρα ως τοποτεκάνη ή στη μορφή ανοικτού δακτυλίου. *In vitro* η τοποτεκάνη δεν ανέστειλε τα ένζυμα του ανθρώπινου P450, τα CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ή CYP4A, ούτε ανέστειλε τη δράση των ανθρώπινων κυτταροπλασματικών ενζύμων, διϋδροπυριμιδίνης ή οξειδάσης της ζανθίνης.

Όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με σισπλατίνη (σισπλατίνη ημέρα 1, τοποτεκάνη ημέρες 1 έως 5), η κάθαρση της τοποτεκάνης μειώθηκε την ημέρα 5 συγκριτικά με την ημέρα 1 (19,1 L/h/m<sup>2</sup> συγκριτικά με 21,3 L/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (βλ. παράγραφο 4.5).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηπατική ανεπάρκεια

Η κάθαρση του πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού ανάμεσα σε 1,5 και 10 mg/dl) μειώθηκε περίπου στο 67%, σε σύγκριση με ομάδα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου. Ο χρόνος ημιζωής της τοποτεκάνης αυξήθηκε κατά περίπου 30%, αλλά δεν παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά στον όγκο κατανομής. Η κάθαρση στο πλάσμα της ολικής τοποτεκάνης (ενεργός και μη ενεργός μορφή) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια μειώθηκε μόνο κατά 10% περίπου, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Η κάθαρση στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 41-60 ml/min) μειώθηκε περίπου στο 67% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Ο όγκος κατανομής μειώθηκε ελαφρά και έτσι ο χρόνος ημιζωής αυξήθηκε μόνο κατά 14%. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, η κάθαρση της τοποτεκάνης από το πλάσμα μειώθηκε στο 34% της αντίστοιχης τιμής της ομάδας ελέγχου. Ο μέσος χρόνος ημιζωής αυξήθηκε από 1,9 ώρες σε 4,9 ώρες.

### Ηλικία/βάρος

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη ένας αριθμός παραγόντων μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνεται η ηλικία, το βάρος σώματος και ο ασκίτης δεν είχαν σημαντική επίδραση στο βαθμό κάθαρσης της ολικής τοποτεκάνης (ενεργός και μη ενεργός μορφή).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης χορηγούμενη ως 30λεπτη έγχυση για 5 ημέρες αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες. Η μία μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 1,4 έως 2,4 mg/m<sup>2</sup> σε παιδιά (ηλικίας 2 έως 12 ετών, n = 18), εφήβους (ηλικίας 12 έως 16 ετών, n = 9) και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 16 έως 21 ετών, n = 9) με ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους. Η δεύτερη μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 2,0 έως 5,2 mg/m<sup>2</sup> σε παιδιά (n = 8), εφήβους (n = 3) και νεαρούς ενήλικες (n = 3) με λευχαιμία. Σε αυτές τις μελέτες, δεν υπήρξαν εμφανείς διαφορές στη φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης μεταξύ παιδιών, εφήβων και νεαρών ενηλίκων ασθενών με συμπαγείς όγκους ή λευχαιμία, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σαν αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης της, η τοποτεκάνη είναι μεταλλαξιογόνος σε κύτταρα θηλαστικών (σε κύτταρα λεμφώματος ποντικών και σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) *in vitro* και στα κύτταρα του μυελού των οστών των ποντικών *in vivo*. Η τοποτεκάνη όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια, έδειξε επίσης να προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε αρουραίους με τοποτεκάνη, δεν σημειώθηκε καμία επίδραση στην ανδρική ή στη γυναικεία γονιμότητα, ωστόσο, στα θηλυκά παρατηρήθηκε υπερωορρηξία και ελαφρώς αυξημένη απώλεια εμβρύων στο στάδιο της προεμφύτευσης.

Η δυναμικότητα της τοποτεκάνης για καρκινογένεση δεν έχει μελετηθεί.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη (E421)  
Τρυγικό οξύ (E334)  
Υδροξείδιο του νατρίου  
Υδροχλωρικό οξύ (E507)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός εκείνων που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

*Φιαλίδια*

4 χρόνια

*Ανασυσταθέν και αραιωθέν διάλυμα*

Η χημική και φυσική σταθερότητα του πυκνού διαλύματος έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού και για 24 ώρες στους  $2^\circ\text{C}$  έως  $8^\circ\text{C}$ , όταν προστατεύεται από το φως.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος που λαμβάνεται **μετά από αραιώση** του πυκνού διαλύματος σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 50 mg/ml (5%) έχει καταδειχθεί για 4 ώρες στους  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού. Τα πυκνά διαλύματα που δοκιμάστηκαν είχαν αποθηκευτεί στους  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  για 12 ώρες και για 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ανασύσταση, και στη συνέχεια είχαν αραιωθεί.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι πάνω από 24 ώρες στους  $2^\circ\text{C}$  έως  $8^\circ\text{C}$ , εκτός εάν η ανασύσταση/αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος και του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Rotactasol 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Τύπου I άχρωμο φιαλίδιο (5 ml) με γκρι βρωμοβουτυλικό πώμα και πώμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι περιέχει 1 mg τοποτεκάνη.

Rotactasol 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Τύπου I άχρωμο φιαλίδιο (8 ml) με γκρι βρωμοβουτυλικό πώμα και πώματα αλουμινίου με πλαστικά αποσπώμενα καπάκια περιέχει 4 mg τοποτεκάνη.

Τα φιαλίδια μπορεί να φέρουν ή να μην φέρουν προστατευτικό περίβλημα.

Το Rotactasol είναι διαθέσιμο σε χάρτινο περιέκτη που περιέχει 1 φιαλίδιο.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Rotactasol 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το περιεχόμενο των φιαλιδίων περιεκτικότητας 1 mg Rotactasol πρέπει να ανασυσταθεί με 1,1 ml ύδωρ για ενέσιμα. Το διαυγές πυκνό διάλυμα είναι ελαφρά κίτρινου χρώματος και παρέχει 1 mg ανά ml τοποτεκάνη δεδομένου ότι το Rotactasol 1 mg περιέχει 10% περίσσεια.

Απαιτείται περαιτέρω αραιώση για επίτευξη κατάλληλου όγκου του ήδη ανασυσταθέντος διαλύματος, είτε με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) είτε με γλυκόζη 5% w/v, έτσι ώστε να αποδοθεί τελική συγκέντρωση μεταξύ 25 και 50 microgram/ml.

#### Potactasol 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το περιεχόμενο των φιαλιδίων περιεκτικότητας 4 mg Potactasol πρέπει να ανασυσταθεί με 4 ml ύδωρ για ενέσιμα. Το διαυγές πυκνό διάλυμα είναι ελαφρά κίτρινου χρώματος και παρέχει 1 mg ανά ml τοποτεκάνη.

Απαιτείται περαιτέρω αραιώση για επίτευξη κατάλληλου όγκου του ήδη ανασυσταθέντος διαλύματος, είτε με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) είτε με γλυκόζη 5% w/v, έτσι ώστε να αποδοθεί τελική συγκέντρωση μεταξύ 25 και 50 microgram/ml.

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων και πιο συγκεκριμένα:

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί στην ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους από το προσωπικό να δουλεύουν με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Το προσωπικό που αναλαμβάνει την ανασύσταση και αραιώση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να φοράει προστατευτική ενδυμασία, όπως μάσκα, χοντρά γυαλιά και γάντια.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, θα πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με μεγάλες ποσότητες νερού.
- Όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους για απορρίμματα υψηλού κινδύνου, ώστε να γίνει αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Potactasol 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
EU/1/10/660/002

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Ιανουαρίου 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 5 Οκτωβρίου 2015

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ <ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ>  
<ΚΑΙ> < ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ>**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rotactasol 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Τοποτεκάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).  
Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τοποτεκάνη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει μαννιτόλη (E421), τρυγικό οξύ (E334), υδροχλωρικό οξύ (E507) και υδροξείδιο του νατρίου.  
Βλ. φυλλάδιο για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
1 x φιαλίδιο 1 mg

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση ως έγχυση, μετά από ανασύσταση και αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό, οδηγίες ειδικού χειρισμού (βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης).  
Κυτταροτοξικό

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Μη χρησιμοποιημένο υλικό ή απόβλητα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές προδιαγραφές.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/660/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rotactasol 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Τοποτεκάνη IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ <ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ>  
<ΚΑΙ> < ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ>**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rotactasol 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
Τοποτεκάνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική)  
Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνό διάλυμα περιέχει 1 mg τοποτεκάνη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει μαννιτόλη (E421), τρυγικό οξύ (E334), υδροχλωρικό οξύ (E507) και υδροξείδιο του νατρίου.  
Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.  
1 x φιαλίδιο 4 mg

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Για ενδοφλέβια χρήση ως έγχυση, μετά από ανασύσταση και αραίωση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό, οδηγίες ειδικού χειρισμού (βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης).  
Κυτταροτοξικό

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Μη χρησιμοποιημένο υλικό ή απόβλητα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές προδιαγραφές.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/660/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rotactasol 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Τοποτεκάνη IV

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

4 mg φιαλίδιο

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Κυτταροτοξικό

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Potactasol 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
**Potactasol 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**  
τοποτεκάνη

**-Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. -Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Potactasol και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Potactasol
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Potactasol
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Potactasol
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Potactasol και ποια είναι η χρήση του

Το Potactasol περιέχει τη δραστική ουσία τοποτεκάνη που βοηθάει στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

Το Potactasol χρησιμοποιείται σε:

- νεοπλασίες των ωοθηκών ή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα που έχουν επιστρέψει μετά από χημειοθεραπεία
- προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου, εάν η χειρουργική επέμβαση ή η ραδιοθεραπεία δεν είναι δυνατές. Σε αυτή την περίπτωση, η θεραπεία με το Potactasol συνδυάζεται με φάρμακα που περιέχουν σισπλατίνη.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Potactasol

#### Μη χρησιμοποιήσετε το Potactasol:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τοποτεκάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε.
- σε περίπτωση που ο αριθμός των αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός. Ο γιατρός σας θα σας πληροφορήσει σχετικά βάσει των αποτελεσμάτων της τελευταίας εξέτασης αίματος που κάνατε.

**Ενημερώστε το γιατρό σας** αν πιστεύετε ότι οποιοδήποτε από τα πιο πάνω θα μπορούσε να ισχύει για σας.

#### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις Ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με τα νεφρά σας. Η δόση του Potactasol είναι πιθανό να πρέπει να ρυθμιστεί. Το Potactasol δεν συνιστάται σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής βλάβης.
- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με το συκώτι σας. Το Potactasol δεν συνιστάται σε περίπτωση σοβαρής ηπατικής βλάβης.
- εάν πάσχετε από φλεγμονή των πνευμόνων με σημεία όπως βήχα, πυρετό και δυσκολία στην αναπνοή, βλέπε επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

Το Potactasol μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη του αίματος (αιμοπετάλια). Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή αιμορραγία και σχετικά μικρούς τραυματισμούς, όπως ένα μικρό κόψιμο. Σπανίως μπορεί να οδηγήσει σε πιο σοβαρή

αιμορραγία. Πρέπει να μιλήσετε με το γιατρό σας για να σας καθοδηγήσει πως θα ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πιο συχνή σε ασθενείς που έχουν κακή γενική κατάσταση υγείας. Ο γιατρός θα αξιολογήσει τη γενική κατάσταση της υγείας σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να τον ενημερώσετε εάν εμφανίσετε πυρετό, λοίμωξη ή εάν αισθάνεστε κάποια αδιαθεσία.

#### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Η εμπειρία στα παιδιά και στους εφήβους είναι περιορισμένη και η θεραπεία, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται.

#### **Άλλα φάρμακα και Potactasol**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα..

#### **Κύηση και θηλασμός**

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το Potactasol σε έγκυες γυναίκες, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Αποτελεσματικοί μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προκειμένου να αποφύγουν να μείνουν έγκυοι/ ή να αποκτήσουν παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Potactasol. Ζητήστε την συμβουλή του γιατρού σας.

Οι ασθενείς που ανησυχούν για την γονιμότητα τους, πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους για παροχή συμβουλών σχετικά με τη γονιμότητα και επιλογές οικογενειακού προγραμματισμού πριν την έναρξη της θεραπείας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το Potactasol.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Potactasol μπορεί να σας κάνει να νιώθετε κούραση ή αδυναμία. Εάν νιώσετε κατ' αυτόν τον τρόπο μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

#### **Το Potactasol περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Potactasol**

Η δόση του Potactasol που θα λαμβάνετε θα εξαρτάται από:

- την πάθηση για την οποία το παίρνετε,
- την επιφάνεια του σώματός σας ( $m^2$ ),
- τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που κάνατε πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας,
- το πόσο καλή είναι η ανοχή σας στη θεραπεία.

#### **Ενήλικες**

*Καρκίνος των ωθηκών και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα*

Η συνήθης δόση είναι 1,5 mg ανά  $m^2$  επιφανείας σώματος άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες. Αυτός ο θεραπευτικός κύκλος θα επαναλαμβάνεται κανονικά κάθε τρεις εβδομάδες.

*Καρκίνου του τραχήλου της μήτρας*

Η συνήθης δόση είναι 0,75 mg ανά  $m^2$  επιφανείας σώματος άπαξ ημερησίως για 3 ημέρες.

Αυτός ο θεραπευτικός κύκλος θα επαναλαμβάνεται κανονικά κάθε τρεις εβδομάδες.

Για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, θα συνδυαστεί με άλλα αντικαρκινικά

φάρμακα που περιέχουν σισπλατίνη. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη σισπλατίνη, παρακαλείστε να ανατρέξετε στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών.

#### **Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία**

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση σας με βάση την λειτουργία των νεφρών σας.

#### **Πώς παρασκευάζεται το Potactasol**

Η τοποτεκάνη παρέχεται με τη μορφή σκόνης για πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η σκόνη θα πρέπει να διαλύεται, και το απορρέον πυκνό διάλυμα θα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω πριν τη χορήγηση.

#### **Πως χορηγείται το Potactasol**

Ο γιατρός ή νοσοκόμος θα σας χορηγήσουν το ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα του Potactasol με ενδοφλέβια έγχυση (ορό). Συνήθως εγχύεται στο βραχίονα σε περίπου 30 λεπτά.

#### **Αν σας χορηγηθεί πάρα πολύ Potactasol**

Καθώς αυτό το φάρμακο χορηγείται από το γιατρό ή τη νοσοκόμα σας, είναι απίθανο να δοθεί πάρα πολύ. Στην απίθανη περίπτωση υπερδοσολογίας, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί για παρενέργειες. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ανησυχίες σχετικά με την ποσότητα του φαρμάκου που λαμβάνετε.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μπορεί να απαιτήσουν νοσηλεία και μπορεί να είναι ακόμη και απειλητικές για τη ζωή.

- **Λοιμώξεις** (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) με σημεία όπως:
  - πυρετό
  - σοβαρή επιδείνωση της γενικής σας κατάστασης
  - τοπικά συμπτώματα όπως βραχνάδα/φαρυγγίτιδα ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
  - σοβαρός στομαχικός πόνος, πυρετός και πιθανώς διάρροια (σπάνια με αίμα) μπορεί να είναι ενδείξεις φλεγμονής του εντέρου (ουδετεροπενική κολίτιδα)

Το Potactasol μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να καταπολεμήτε τις λοιμώξεις.

- **Φλεγμονή των πνευμόνων** (σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα) με σημεία όπως:
  - δυσκολία στην αναπνοή
  - βήχας
  - πυρετός

Ο κίνδυνος ανάπτυξης αυτής της σοβαρής πάθησης (διάμεση πνευμονοπάθεια) είναι υψηλότερος εάν έχετε επί του παρόντος προβλήματα με τους πνεύμονες, ή εάν έχετε λάβει προηγούμενη ακτινοθεραπεία ή φάρμακα που επηρεάζουν τους πνεύμονες, βλέπε επίσης παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις». Αυτή η πάθηση μπορεί να είναι θανατηφόρα.

**Σοβαρές αλλεργικές (αναφυλακτικές) αντιδράσεις** (σπάνιες: Μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα), με συμπτώματα όπως:

- Πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον λαιμό, δυσκολία στην αναπνοή,

χαμηλή αρτηριακή πίεση, ζάλη και κνησμούδες εξάνθημα.

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Rotactasol περιλαμβάνουν:**

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Γενικό αίσθημα αδυναμίας και εξασθένησης, το οποίο μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα μείωσης του αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστείτε μετάγγιση αίματος.
- Μείωση του αριθμού των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα) στο αίμα. Παθολογικός χαμηλός αριθμός ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων) στο αίμα, με ή χωρίς πυρετό.
- Ασυνήθεις μώλωπες ή αιμορραγίες, ορισμένες φορές βαριάς μορφής, που προκαλούνται από τη μείωση του αριθμού των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη του αίματος (αιμοπετάλια).
- Απώλεια βάρους και απώλεια της όρεξης (ανορεξία), κόπωση (εξασθένηση), αδυναμία.
- Ναυτία, έμετος, διάρροια, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα
- Φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος και του πεπτικού σωλήνα.
- Πυρετός
- Απώλεια μαλλιών

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- Αντιδράσεις αλλεργίας (υπερευαισθησίας) (περιλαμβανομένης της ανάπτυξης εξανθήματος)
- Παθολογικά υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, ενός αποβλήτου που παράγεται από το ήπαρ κατά τη διάρκεια της διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν το κιτρίνισμα του δέρματος (ίκτερος).
- Μείωση του αριθμού όλων των αιμοσφαιρίων (πανκυτταροπενία).
- Αίσθημα αδιαθεσίας.
- Σοβαρή λοίμωξη του αίματος, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα.
- Αίσθημα φαγούρας (κνησμός)

#### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)**

- Οίδημα σχετιζόμενο με αύξηση υγρών (αγγειοοίδημα) π.χ. γύρω από τα μάτια και τα χείλη, όπως επίσης και τα χέρια, τα πόδια και το φάρυγγα. Εάν είναι σοβαρό μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην αναπνοή.
- Εξάνθημα με φαγούρα

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα)**

- Ήπιος πόνος και φλεγμονή στο σημείο της ένεσης λόγω τυχαίας χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος στους περιβάλλοντες ιστούς (εξαγγείωση) π.χ. λόγω διαφυγής.

#### **Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- Σοβαρός πόνος στο στομάχι, ναυτία, έμετος αίματος, μαύρα ή αιματηρά κόπρανα (πιθανά συμπτώματα γαστρεντερικής διάτρησης).
- Έλκη στο στόμα, δυσκολία στην κατάποση, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια, αιματηρά κόπρανα (πιθανά σημεία και συμπτώματα της φλεγμονής του εσωτερικού τοιχώματος του στόματος, του στομάχου ή/και του εντέρου [φλεγμονή του βλεννογόνου]).

Εάν κάνετε θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου, μπορεί να έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες από το άλλο φάρμακο (σισπλατίνη) που θα παίρνετε μαζί με το Rotactasol.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V\*. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Potactasol

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Διατήρηση μετά την ανασύσταση και την αραιώση

Η χημική και φυσική σταθερότητα του συμπυκνώματος έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , υπό κανονικές συνθήκες φωτός και 24 ώρες στους  $2^\circ\text{C}$  έως  $8^\circ\text{C}$ , προστατευμένο από το φως.

Η φυσικοχημική σταθερότητα του διαλύματος του φαρμακευτικού προϊόντος λαμβάνεται μετά από αραιώση σε διαλύματα για έγχυση (NaCl 0,9% και γλυκόζη 5%) έχει επιδειχθεί για 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, σε κανονικές συνθήκες φωτισμού, σε δείγματα ανασύστασης που αποθηκεύτηκαν για 12 ώρες και αντίστοιχα 24 ώρες στους  $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  και στη συνέχεια αραιώνεται.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι υπό την ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους  $2^\circ\text{C}$  έως  $8^\circ\text{C}$ , εκτός εάν η ανασύσταση / αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για κυτταροτοξικό υλικό.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Potactasol

- Η δραστική ουσία είναι η τοποτεκάνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg ή 4 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική). Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τοποτεκάνη.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη (E421), τρυγικό οξύ (E334), υδροχλωρικό οξύ (E507) και υδροξείδιο του νατρίου (βλέπε παράγραφο 2).

### Εμφάνιση του Potactasol και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Potactasol παρέχεται σε τύπου I άχρωμα φιαλίδια με γκρι βρωμοβουτυλικό πώμα και πώματα αλουμινίου με πλαστικά αποσπώμενα καπάκια. Κάθε φιαλίδιο φέρει προστατευτικό περιβλήμα. Τα φιαλίδια περιέχουν είτε 1 mg ή 4 mg τοποτεκάνη.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

### Παρασκευαστής:

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



Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Slovenija**

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

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**  
Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

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

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

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/YYYY}.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

## **Potactasol**

### **ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

#### **Ανασύσταση και αραιώση πριν από τη χορήγηση**

Πριν από την έγχυση, η σκόνη για πυκνό διάλυμα έγχυσης Potactasol θα πρέπει να ανασυνιστάται με τον κατάλληλο όγκο ύδατος για ενέσιμα, ως ακολούθως:

- Potactasol 1 mg με 1,1 ml ύδατος για ενέσιμα (καθώς περιέχει 10% επί πλέον ποσότητα )
- Potactasol 4 mg με 4 ml ύδατος για ενέσιμα

Η ανασύσταση θα οδηγήσει σε ένα πυκνό διάλυμα που θα περιέχει 1 mg τοποτεκάνης ανά ml. Αυτό το πυκνό διάλυμα (1 mg/ml) θα πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση.

Ο όγκος του ανασυσταθέντος συμπυκνώματος που αντιστοιχεί στην υπολογισθείσα μεμονωμένη δόση θα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω είτε με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) είτε με γλυκόζη 5%w/v, έτσι ώστε να αποδοθεί μία τελική συγκέντρωση μεταξύ 25 και 50 μικρογραμμάρια ανά ml στο διάλυμα προς έγχυση, π.χ.:

	<b>Όγκος για 25 microgram/ml διαλύματος</b>	<b>Όγκος για 50 microgram/ml διαλύματος</b>
1 ml ενός διαλύματος τοποτεκάνης 1 mg/ml	Προσθέστε 39 ml για να πάρετε 40 ml	Προσθέστε 19 ml για να πάρετε 20 ml
4 ml ενός διαλύματος τοποτεκάνης 1 mg/ml	Προσθέστε 156 ml για να πάρετε 160 ml	Προσθέστε 76 ml για να πάρετε 80 ml

#### **Φύλαξη μετά από ανασύσταση και αραιώση**

Η χημική και φυσική σταθερότητα του πυκνού διαλύματος έχει καταδειχτεί για 24 ώρες στους  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού και για 24 ώρες στους  $2^\circ\text{C}$  έως  $8^\circ\text{C}$  όταν προστατεύεται από το φως.

Η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος που λαμβάνεται **μετά από αραίωση** του πυκνού διαλύματος σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 50 mg/ml (5%) έχει καταδειχτεί για 4 ώρες στους  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού. Τα πυκνά διαλύματα που δοκιμάστηκαν είχαν αραιωθεί και αποθηκευτεί στους  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  για 12 ώρες και για 24 ώρες αντίστοιχα μετά την ανασύσταση, και στη συνέχεια είχαν αραιωθεί.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι πάνω από 24 ώρες στους  $2^\circ\text{C}$  έως  $8^\circ\text{C}$ , εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων:

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί στην ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους από το προσωπικό να δουλεύουν με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Το προσωπικό που αναλαμβάνει την ανασύσταση και αραίωση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να φοράει προστατευτική ενδυμασία, όπως μάσκα, χοντρά γυαλιά και γάντια.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, θα πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με μεγάλες ποσότητες νερού.
- Όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκος για απορρίμματα υψηλού κινδύνου, ώστε να γίνει αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία.