

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Actavis 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική).

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

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κίτρινη Λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπή μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC) για τους οποίους η επανέκλειψη της θεραπείας με το σχήμα πρώτης γραμμής δεν θεωρείται κατάλληλη (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της τοποτεκάνης θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6). Δοσολογία

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

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

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι $1,5 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος ημερησίως, 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 μέχρι την εξέλιξη της νόσου (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Επόμενες Δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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 $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστερήσει λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά $0,25 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως σε $1,25 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως (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 $25 \times 10^9/\text{l}$. Σε κλινικές δοκιμές, η τοποτεκάνη διεκόπητο εάν η δόση είχε μειωθεί σε $1,0 \text{ mg/m}^2$ και απαιτείτο περαιτέρω μείωση της δόσης για τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Καρκίνος του τραχήλου

Αρχική δόση

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

Επόμενες δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $1,5 \times 10^9/\text{l}$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $100 \times 10^9/\text{l}$ και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερο ή ίσο του 9 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 μικρότερος του $0,5 \times 10^9/\text{l}$) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστερήσει 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, αν είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις θα πρέπει να μειωθούν με παρόμοιο τρόπο, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από $25 \times 10^9/\text{l}$.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Μονοθεραπεία (Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα)

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία διαθέσιμα, έτσι ώστε να γίνει υπόδειξη για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης μικρότερης από 20 ml/min . 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 μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και καθαρή κρεατινίνης μεταξύ 20 και 39 ml/min είναι $0,75 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως για πέντε συνεχόμενες ημέρες.

Συνδυασμένη θεραπεία (Καρκίνος 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 mg/dl. Εάν κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας τοποτεκάνης/σισπλατίνης, η κρεατινίνη ορού υπερβεί τα 1,5 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Λόγω της περιορισμένης πείρας σε παιδιά, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη χορήγηση θεραπείας με Topotecan Actavis σε παιδιά (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

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

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Η ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό. Το παρασκεύασμα θα πρέπει να εκτελείται σε μια καθορισμένη περιοχή κάτω από άσηπτες συνθήκες. Επαρκή προστατευτικά γάντια, γυαλιά, ρόμπες και μάσκες πρέπει να φοριούνται. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για να αποφευχθεί ότι το φάρμακο θα έρθει σε επαφή με τα μάτια κατά λάθος. Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, ξεπλύνετε με μεγάλες ποσότητες νερού. Στη συνέχεια, ζητήστε ιατρική εκτίμηση από γιατρό. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε σχολαστικά την προσβεβλημένη περιοχή με μεγάλες ποσότητες νερού. Πάντα να πλένετε τα χέρια σας μετά την αφαίρεση των γαντιών. Βλέπε παράγραφο 6.6.

Προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζεται την προετοιμασία των κυτταροτοξικών.

4.3 Αντενδείξεις

Η χορήγηση της τοποτεκάνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που:

- παρουσιάζουν ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6)
- παρουσιάζουν ήδη 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 $1,5 \times 10^9/l$ και/ή 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 δόσοεξαρτώμενη και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η επαγόμενη από την τοποτεκάνη ουδετεροπενία, μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενική κολίτιδα. Θάνατοι από ουδετεροπενική κολίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές 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 (βλέπε 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 αποικιών. 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 μονοθεραπεία τοποτεκάνης και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη σχετίζονται συχνά με κλινικά σχετική θρομβοκυττοπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση της τοποτεκάνης π.χ στην περίπτωση που εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγούντων όγκων.

Όπως αναμένεται, ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (PS > 1) παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης και αυξημένη εμφάνιση επιπλοκών, όπως πυρετός, λοίμωξη και σήψη (βλέπε 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 στο επίπεδο 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 (χοληρυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl), που οφείλεται σε κίρρωση. Δεν συνιστάται η χρήση της τοποτεκάνης σε τέτοιες ομάδες ασθενών.

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια (χοληρυθρίνη ορού ανάμεσα σε 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη σε δόση 1,5 mg/m² επί πέντε ημέρες, κάθε τρεις εβδομάδες, αν και παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην κάθαρση της τοποτεκάνης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία διαθέσιμα για την υπόδειξη δοσολογίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

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 διεξαχθεί *in vivo* φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης σε ανθρώπους.

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

Ο συνδυασμός τοποτεκάνης με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, μπορεί να απαιτεί μείωση των δόσεων και των δύο φαρμάκων για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα. Πάντως σε συνδυασμό 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 ρισοπλατίνη 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/m²/ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες) και σισπλατίνη (60 mg/m²/ημέρα την Ημέρα 1) σε 13 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση του AUC (12 %, n=9) και της C_{max} (23 %, n=11) την ημέρα 5. Η αύξηση αυτή θεωρείται απίθανο να έχει κλινική σημασία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όπως με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, πρέπει να συμβουλευτείται η λήψη αποτελεσματικών αντισυλληπτικών μεθόδων όταν ένας από τους συντρόφους λαμβάνει τοποτεκάνη.

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

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 συμβουλευονται να αποφεύγουν να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη.

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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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 αιμοδυσαιμικής αιματολογικής ή μη αιματολογικής τοξικότητας.

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών 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:

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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 ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και ανεπιθύμητων ενεργειών άγνωστης συχνότητας (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:

σήψη¹

¹Θάνατοι λόγω σήψης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές:

εμπύρετος ουδετεροπενία
ουδετεροπενία (βλέπε Διαταραχές του
γαστρεντερικού συστήματος πιο κάτω)
θρομβοκυττοπενία
αναιμία
λευκοπενία

Συχνές:

πανκυτταροπενία

Άγνωστης συχνότητας:

σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με
θρομβοκυτταροπενία)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές:

αντίδραση υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του
εξανθήματος

Σπάνιες:

αναφυλακτική αντίδραση
αγγειοοίδημα
κνίδωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές:

ανορεξία (που μπορεί να είναι σοβαρής μορφής)

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 άλγος²
βλεννογονίτιδα

²Ουδετεροπενική κολίτιδα, περιλαμβανομένης της

θανατηφόρας ουδετεροπενικής κολίτιδας, έχει αναφερθεί ως επιπλοκή της επαγόμενης από την τοποτεκάνη ουδετεροπενίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

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: Εξαγγείωση³
³Η εξαγγείωση αναφέρθηκε πολύ σπάνια. Οι αντιδράσεις ήταν ήπιες και γενικά δεν χρειάστηκε ειδική θεραπεία

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παραπάνω δυνητικά μπορεί να εμφανισθούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (βλέπε 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.

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογικές

Ουδετεροπενία: Σοβαρή (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$) κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου παρατηρήθηκε στο 55 % των ασθενών και 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 μέσος χρόνος για την έναρξη σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν εννέα ημέρες και η μέση 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θρομβοκυττοπενία: Σοβαρή (αιμοπετάλια λιγότερα από $25 \times 10^9/l$) 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 μέσος χρόνος για την εμφάνιση σοβαρής θρομβοκυττοπενίας ήταν η Ημέρα 15 και η μέση διάρκεια ήταν πέντε ημέρες. Στο 4 % των κύκλων χορήγησης δόθηκε μετάγγιση αιμοπεταλίων. Αναφορές σημαντικών επιπτώσεων που να συνδέονται με τη θρομβοκυττοπενία περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών λόγω αιμοραγούντων όγκων δεν ήταν συχνές.

Αναιμία: Μέτρια έως σοβαρή (Hb ίση ή μικρότερη από 8,0 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 %) και διάρροια (18 %), δυσκοιλιότητα (9 %) και βλεννογονίτιδα (14 %). Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής (βαθμός 3 ή 4) ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και βλεννογονίτιδας ήταν 4, 3, 2 και 1 % αντιστοίχως.

Ήπιο κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε επίσης από 4 % των ασθενών.

Κόπωση παρατηρήθηκε στο 25 % περίπου και αδυναμία στο 16 % περίπου των ασθενών, ενόσω ελάμβαναν τοποτεκάνη. Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής (βαθμός 3 ή 4) κόπωσης και αδυναμίας ήταν 3 % και 3 % αντιστοίχως.

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

Άλλα σοβαρά φαινόμενα που εμφανίσθηκαν σε ασθενείς και 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη (έως 10 φορές τη συνιστώμενη δόση) και τοποτεκάνη σε κάψουλες (έως 5 φορές της συνιστώμενης δόσης). Τα παρατηρηθέντα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας συμφωνούσαν με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τοποτεκάνη (βλέπε 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 υπερδοσολογία ενδοφλέβιας 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: Άλλοι αντineοπλασματικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: L01X X17

Η αντineοπλασματική 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.

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 (μέσος χρόνος μέχρι την πρόοδο [TTP] από τη θεραπεία πρώτης γραμμής: 84 ημέρες για την τοποτεκάνη από το στόμα + BSC, 90 ημέρες για τη BSC) και για τις οποίες η επανάληψη της θεραπείας με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Η ομάδα του συνδυασμού από του στόματος τοποτεκάνης και BSC παρουσίασε 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 του συνδυασμού από του στόματος τοποτεκάνης και BSC έναντι της ομάδας BSC μόνο ήταν 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Η μέση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη + BSC ήταν 25,9 εβδομάδες (95 % C.I. 18,3, 31,6) συγκριτικά με 13,9 εβδομάδες (95 % C.I. 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 + BSC.

Μία μελέτη φάσης 2 (Μελέτη 065) και μία μελέτη φάσης 3 (Μελέτη 396) διεξήχθησαν για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης τοποτεκάνης από το στόμα έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης τοποτεκάνης σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή ≥ 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωση ενός προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος (βλέπε 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 μέχρι 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)
Μέση επιβίωση (εβδομάδες) (95 % CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
Πηλίκo κινδύνου (95 % CI)	0,88 (0,59, 1,31)		0,88 (0,7, 1,11)	
Ποσοστό ανταπόκρισης (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Μέσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες) (95 % CI)	14,9 (8,3, 21,3)	13,1 (11,6, 18,3)	11,9 (9,7, 14,1)	14,6 (13,3, 18,9)
Πηλίκo 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 τοποτεκάνη με κυκλοφωσφαμίδη, 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 μέσος χρόνος εξέλιξης ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες (13,3 εβδομάδες και 12,3 εβδομάδες αντίστοιχα). Η μέση επιβίωση για τις δύο ομάδες ήταν 25,0 και 24,7 αντίστοιχα. Ο λόγος κινδύνου ως προς την επιβίωση για την τοποτεκάνη 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 μέση 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), ο ρυθμός ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη ήταν 4,0 %.

Καρκίνωμα 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 επίμονου, υποτροπιάζοντος ή Σταδίου IVB καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όπου η χειρουργική αντιμετώπιση και/ή 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

(ITT) Αρχικός πληθυσμός		
	Σισπλατίνη 50 mg/m ² ημέρα 1 Κάθε 21 ημέρες	Σισπλατίνη 50 mg/m ² ημέρα 1 + Τοποτεκάνη 0.75 mg/m ² ημέρες 1, 2 και 3 Κάθε 21 ημέρες
Επιβίωση (μήνες)	(n = 146)	(n = 147)
Μέση (95 % C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Λόγος κινδύνου (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Λογαριθμική ταξινόμηση	0,033	
Ασθενείς χωρίς προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη		
	Σισπλατίνη	Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη
Επιβίωση (μήνες)	(n = 46)	(n = 44)
Μέση (95 % C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Λόγος κινδύνου (95 % C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Ασθενείς με προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη		
	Σισπλατίνη	Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη
Επιβίωση (μήνες)	(n = 72)	(n = 69)
Μέση (95 % C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Λόγος κινδύνου (95 % C.I.)	0,85 (0,59, 1,21)	

Σε ασθενείς (n = 39) με υποτροπή εντός 180 ημερών μετά την χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη, η μέση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 4,6 μήνες (95 % C.I.: 2,6, 6,1) έναντι 4,5 μηνών (95 % C.I.: 2,9, 9,6) για το σκέλος της σισπλατίνης, με λόγο κινδύνου 1.15 (0.59, 2.23). Σε αυτούς (n = 102) με υποτροπή μετά από 180 ημέρες, η μέση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 9.9 μήνες (95 % C.I.: 7, 12.6) έναντι 6.3 μηνών (95 % C.I.: 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 στερεούς όγκους, η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε δόση έναρξης $2,0 \text{ mg/m}^2$ χορηγούμενη ως 30 λεπτή 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 στερεούς 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 συμπυκνωμένων 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 $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ με G-CSF και $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ χωρίς G-CSF σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς στερεούς όγκους (βλέπε παράγραφο 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τοποτεκάνης σε δόσεις από 0,5 έως $1,5 \text{ mg/m}^2$, με 30 λεπτή έγχυση την ημέρα επί πέντε ημέρες, η τοποτεκάνη παρουσίασε υψηλό βαθμό κλάρωσης στο πλάσμα 62 l/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 ημίζωή 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 ΦΚ μετά από πολλαπλές δόσεις. Προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η σύνδεση της τοποτεκάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (35 %) και η κατανομή του ανάμεσα στα κύτταρα του αίματος και το πλάσμα ήταν αρκετά ομοιογενής.

Η απέκκριση της τοποτεκάνης έχει διερευνηθεί μερικώς μόνο στον άνθρωπο. Μία σημαντική οδός κλάρωσης της τοποτεκάνης ήταν με πόρολυση 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 βασισμένη στα κύτταρα, βρέθηκε στα ούρα, το πλάσμα και τα κόπρανα. Η μέση αναλογία AUC μεταβολίτης:μητρικής ουσίας ήταν μικρότερη από 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.

Η ολική ανάκτηση του υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο 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 το φάρμακο 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 ξανθίνης.

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/m² συγκριτικά με 21,3 L/h/m² [n = 9]) (βλέπε παράγραφο 4.5).

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.

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.

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

Παιδιατρική

Η φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης χορηγούμενη ως 30 λεπτή έγχυση για 5 ημέρες αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες. Η μία μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 1,4 mg/m² έως 2,4 mg/m² 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 στερεούς όγκους. Η δεύτερη μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 2,0 mg/m² έως 5,2 mg/m² 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 στερεούς όγκους ή λευχαιμία, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα για το 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 οντογονική 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

3 χρόνια

Ανασυσταθέντα και αραιωθέντα διαλύματα

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°C έως 8°C , με προστασία 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 50 mg/ml (5 %) προς έγχυση έχει καταδειχθεί για 4 ώρες στους $25 \pm 2^\circ\text{C}$, σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού. Τα πυκνά διαλύματα που ελέγχθηκαν είχαν αποθηκευθεί στους $25 \pm 2^\circ\text{C}$ για 12 ώρες και 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°C έως 8°C , εκτός εάν η ανασύσταση/αραίωση 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

Τύπου I άχρωμο φιαλίδιο (5 ml) με γκρι βρωμοβουτυλικό πώμα και πώμα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι το οποίο περιέχει 1 mg τοποτεκάνη. Κάθε φιαλίδιο είναι τυλιγμένο σε προστατευτικό περίβλημα.

Το Topotecan Actavis διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φιαλίδιο και 5 φιαλίδια. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το περιεχόμενο των φιαλιδίων περιεκτικότητας 1 mg Topotecan Actavis πρέπει να ανασυσταθεί με 1 ml ύδωρ για ενέσιμα. Το διαυγές πυκνό διάλυμα είναι ελαφρά κίτρινου χρώματος και παρέχει 1 mg ανά ml τοποτεκάνη δεδομένου ότι το Topotecan Actavis 1 mg περιέχει 10 % περίσσεια. Απαιτείται περαιτέρω αραιώση για επίτευξη κατάλληλου όγκου του ήδη ανασυσταθέντος διαλύματος, είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) είτε με διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml για έγχυση (5 %), έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να είναι μεταξύ 25 και 50 microgram/ml.

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

1. Η ανασύσταση και η αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να πραγματοποιούνται από εκπαιδευμένο προσωπικό.

2. Η παρασκευή θα πρέπει να γίνεται σε μία προκαθορισμένη περιοχή υπό άσηπτες συνθήκες.
3. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια, γυαλιά, ρόμπες και μάσκες μίας χρήσεως.
4. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της κατά λάθος επαφής του φαρμακευτικού προϊόντος με τους οφθαλμούς. Σε περίπτωση επαφής με τους οφθαλμούς, ξεπλύνετε με μεγάλες ποσότητες νερού. Στη συνέχεια, αναζητήστε ιατρική φροντίδα.
5. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε σχολαστικά την προσβληθείσα περιοχή με μεγάλες ποσότητες νερού. Θα πρέπει να πλένετε πάντοτε τα χέρια σας μετά την αφαίρεση των γαντιών.
6. Δεν θα πρέπει να γίνεται χειρισμός του κυτταροτοξικού σκευάσματος από προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης.
7. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και να λαμβάνονται επαρκείς προφυλάξεις κατά την αποκομιδή των αντικειμένων (σύριγγες, βελόνες κ.λπ.) που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση ή/και την αραιώση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. 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. Τα υγρά απορρίμματα θα πρέπει να ξεπλένονται με μεγάλες ποσότητες νερού.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ισλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

24 Ιουλίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Ιουνίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Actavis 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg τοποτεκάνη (ως υδροχλωρική)
Μετά την ανασύσταση, 1 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τοποτεκάνης.
Έκδοχο με γνωστές δράσεις:
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.

Κίτρινη Λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με υποτροπή μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC) για τους οποίους η επανέληψη της θεραπείας με το σχήμα πρώτης γραμμής δεν θεωρείται κατάλληλη (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.3 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση της τοποτεκάνης θα πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και θα πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 6.6).

Δοσολογία

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

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

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι $1,5 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος ημερησίως, 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 μέχρι την εξέλιξη της νόσου (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1).

Επόμενες Δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ 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 $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$) 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 $1,25 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως (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 $25 \times 10^9/\text{l}$. Σε κλινικές δοκιμές, η τοποτεκάνη διεκόπητο εάν η δόση είχε μειωθεί σε $1,0 \text{ mg/m}^2$ και απαιτείτο περαιτέρω μείωση της δόσης για τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Καρκίνος του τραχήλου

Αρχική δόση

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

Επόμενες δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $1,5 \times 10^9/\text{l}$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $100 \times 10^9/\text{l}$ και το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερο ή ίσο του 9 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 μικρότερος του $0,5 \times 10^9/\text{l}$) 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 $25 \times 10^9/\text{l}$.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Μονοθεραπεία (Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα)

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία διαθέσιμα, έτσι ώστε να γίνει υπόδειξη για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερης από 20 ml/min . 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 μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 39 ml/min είναι $0,75 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως για πέντε συνεχόμενες ημέρες.

Συνδυασμένη θεραπεία (Καρκίνος 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 mg/dl. Εάν κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας τοποτεκάνης/σισπλατίνης, η κρεατινίνη ορού υπερβεί τα 1,5 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Λόγω της περιορισμένης πείρας σε παιδιά, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη χορήγηση θεραπείας με Topotecan Actavis σε παιδιά (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

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

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Η ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό. Το παρασκεύασμα θα πρέπει να εκτελείται σε μια καθορισμένη περιοχή κάτω από άσηπτες συνθήκες.

Επαρκή προστατευτικά γάντια, γυαλιά, ρόμπες και μάσκες πρέπει να φορούνται. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για να αποφευχθεί ότι το φάρμακο θα έρθει σε επαφή με τα μάτια κατά λάθος. Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια, ξεπλύνετε με μεγάλες ποσότητες νερού. Στη συνέχεια, ζητήστε ιατρική εκτίμηση από γιατρό. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε σχολαστικά την προσβεβλημένη περιοχή με μεγάλες ποσότητες νερού. Πάντα να πλένετε τα χέρια σας μετά την αφαίρεση των γαντιών. Βλέπε παράγραφο 6.6.

Προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζεται την προετοιμασία των κυτταροτοξικών.

4.3 Αντενδείξεις

Η χορήγηση της τοποτεκάνης αντενδείκνυται σε ασθενείς που:

- παρουσιάζουν ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6)
- παρουσιάζουν ήδη 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 $1,5 \times 10^9/l$ και/ή 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 δόσοεξαρτώμενη και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η επαγόμενη από την τοποτεκάνη ουδετεροπενία, μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενική κολίτιδα. Θάνατοι από ουδετεροπενική κολίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές 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 (βλέπε 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 αποικιών. 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 μονοθεραπεία τοποτεκάνης και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη σχετίζονται συχνά με κλινικά σχετική θρομβοκυττοπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση της τοποτεκάνης π.χ στην περίπτωση που εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγούντων όγκων.

Όπως αναμένεται, ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (PS>1) παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης και αυξημένη εμφάνιση επιπλοκών, όπως πυρετός, λοίμωξη και σήψη (βλέπε 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 στο επίπεδο 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. Δεν συνιστάται η χρήση της τοποτεκάνης σε τέτοιες ομάδες ασθενών.

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 mg/m² επί πέντε ημέρες, κάθε τρεις εβδομάδες, αν και παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην κάθαρση της τοποτεκάνης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία διαθέσιμα για την υπόδειξη δοσολογίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 4 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί *in vivo* φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης σε ανθρώπους.

Η τοποτεκάνη δεν αναστέλλει τη δράση των ενζύμων του P450 στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.2). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη χορήγησης ενδοφλέβιας αγωγής, 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).

Ο συνδυασμός τοποτεκάνης με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, μπορεί να απαιτεί μείωση των δόσεων και των δύο φαρμάκων για να βελτιωθεί η ανεκτικότητα. Πάντως σε συνδυασμό 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/m²/ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες) και σισπλατίνη (60 mg/m²/ημέρα την Ημέρα 1) σε 13 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση του AUC (12 %, n=9) και της C_{max} (23 %, n=11) την ημέρα 5. Η αύξηση αυτή θεωρείται απίθανο να έχει κλινική σημασία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όπως με όλες τις κυτταροτοξικές χημειοθεραπείες, πρέπει να συμβουλευτείται η λήψη αποτελεσματικών αντισυλληπτικών μεθόδων όταν ένας από τους συντρόφους λαμβάνει τοποτεκάνη.

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

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 συμβουλευούνται να αποφεύγουν να μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη.

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 (βλέπε 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 (βλέπε 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 μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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 ανεπιθύμητων ενεργειών 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 συμβουλευούνται 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:

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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 ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και ανεπιθύμητων ενεργειών άγνωστης συχνότητας (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:

λοιμώξη

Συχνές:

σήψη¹

¹Θάνατοι λόγω σήψης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές:

εμπύρετος ουδετεροπενία
ουδετεροπενία (βλέπε Διαταραχές του
γαστρεντερικού συστήματος πιο κάτω)
θρομβοκυττοπενία
αναιμία
λευκοπενία
πανκυτταροπενία

Συχνές:

Άγνωστης συχνότητας:

σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με
θρομβοκυτταροπενία)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού
συστήματος

Συχνές:

αντίδραση υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του
εξανθήματος

Σπάνιες:

αναφυλακτική αντίδραση
αγγειοοίδημα
κνίδωση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές:

ανορεξία (που μπορεί να είναι σοβαρής μορφής)

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 άλγος²
βλεννογονίτιδα

²Ουδετεροπενική κολίτιδα, περιλαμβανομένης της θανατηφόρας ουδετεροπενικής κολίτιδας, έχει αναφερθεί ως επιπλοκή της επαγόμενης από την τοποτεκάνη ουδετεροπενίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

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: Εξαγγείωση³

³Η εξαγγείωση αναφέρθηκε πολύ σπάνια. Οι αντιδράσεις ήταν ήπιες και γενικά δεν χρειάστηκε ειδική θεραπεία

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται παραπάνω δυνητικά μπορεί να εμφανισθούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση (βλέπε 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

Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογικές

Ουδετεροπενία: Σοβαρή (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$) κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου παρατηρήθηκε στο 55 % των ασθενών και 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 μέσος χρόνος για την έναρξη σοβαρής ουδετεροπενίας ήταν εννέα ημέρες και η μέση 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 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Θρομβοκυττοπενία: Σοβαρή (αιμοπετάλια λιγότερα από $25 \times 10^9/l$) 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 μέσος χρόνος για την εμφάνιση σοβαρής θρομβοκυττοπενίας ήταν ημέρα 15 και η μέση διάρκεια ήταν πέντε ημέρες. Στο 4 % των κύκλων χορήγησης δόθηκε μετόγγιση αιμοπεταλίων. Αναφορές σημαντικών επιπτώσεων που να συνδέονται με τη θρομβοκυττοπενία περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών λόγω αιμοραγούντων όγκων δεν ήταν συχνές.

Αναιμία: Μέτρια έως σοβαρή (Hb ίση ή μικρότερη από 8,0 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 %) και διάρροια (18 %), δυσκοιλιότητα (9 %) και βλεννογονίτιδα (14 %). Το

ποσοστό εμφάνισης σοβαρής (βαθμός 3 ή 4) ναυτίας, εμέτου, διάρροιας και βλεννογονίτιδας ήταν 4, 3, 2 και 1 % αντιστοίχως.

Ήπιο κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε επίσης από 4 % των ασθενών.

Κόπωση παρατηρήθηκε στο 25 % περίπου και αδυναμία στο 16 % περίπου των ασθενών, ενόσω ελάμβαναν τοποτεκάνη. Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής (βαθμός 3 ή 4) κόπωσης και αδυναμίας ήταν 3 % και 3 % αντιστοίχως.

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

Άλλα σοβαρά φαινόμενα που εμφανίσθηκαν σε ασθενείς και 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη (έως 10 φορές τη συνιστώμενη δόση) και τοποτεκάνη σε κάψουλες (έως 5 φορές της συνιστώμενης δόσης). Τα παρατηρηθέντα σημεία και συμπτώματα υπερδοσολογίας συμφωνούσαν με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τοποτεκάνη (βλέπε 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 υπερδοσολογία ενδοφλέβιας 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: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: L01X X17

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, συνδεόμενων με πρωτεΐνη.

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 (μέσος χρόνος μέχρι την πρόοδο [TTP] από τη θεραπεία πρώτης γραμμής: 84 ημέρες για την τοποτεκάνη από το στόμα + BSC, 90 ημέρες για τη BSC) και για τις οποίες η επανάληψη της θεραπείας με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Η ομάδα του συνδυασμού από του στόματος τοποτεκάνης και BSC παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα BSC μόνο (Log-rank $p = 0,0104$). Το μη διορθωμένο πηλίκο κινδύνου για την ομάδα του συνδυασμού από του στόματος τοποτεκάνης και BSC έναντι της ομάδας BSC μόνο ήταν 0,64 (95 % CI: 0,45, 0,90). Η μέση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοποτεκάνη + BSC ήταν 25,9 εβδομάδες (95 % C.I. 18,3, 31,6) συγκριτικά με 13,9 εβδομάδες (95 % C.I. 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 + BSC.

Μία μελέτη φάσης 2 (Μελέτη 065) και μία μελέτη φάσης 3 (Μελέτη 396) διεξήχθησαν για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της χορήγησης τοποτεκάνης από το στόμα έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης τοποτεκάνης σε ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή ≥ 90 ημέρες μετά την ολοκλήρωση ενός προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος. (βλέπε 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 μέχρι 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)
Μέση επιβίωση (εβδομάδες) (95 % CI)	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)	
Ποσοστό ανταπόκρισης (%) (95 % CI)	23,1 (11,6, 34,5)	14,8 (5,3, 24,3)	18,3 (12,2, 24,4)	21,9 (15,3, 28,5)
Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (95 % CI)	8,3 (-6,6, 23,1)		-3,6 (-12,6, 5,5)	
Μέσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες) (95 % CI)	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 τοποτεκάνη με κυκλοφωσφαμίδη, (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 μέσος χρόνος εξέλιξης ήταν παρόμοιος και

στις δύο ομάδες (13,3 εβδομάδες και 12,3 εβδομάδες αντίστοιχα). Η μέση επιβίωση για τις δύο ομάδες ήταν 25,0 και 24,7 αντίστοιχα. Ο λόγος κινδύνου ως προς την επιβίωση για την τοποτεκάνη 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 μέση 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), ο ρυθμός ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη ήταν 4,0 %.

Καρκίνωμα 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 επίμονου, υποτροπιάζοντος ή Σταδίου IVB καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όπου η χειρουργική αντιμετώπιση και/ή 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

(ITT) Αρχικός πληθυσμός		
	Σισπλατίνη 50 mg/m ² ημέρα 1 Κάθε 21 ημέρες	Σισπλατίνη 50 mg/m ² ημέρα 1 + Τοποτεκάνη 0.75 mg/m ² ημέρες 1, 2 και 3 Κάθε 21 ημέρες
Επιβίωση (μήνες)	(n = 146)	(n = 147)
Μέση (95 % C.I.)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Λόγος κινδύνου (95 % C.I.)	0,76 (0,59-0,98)	
Λογαριθμική ταξινόμηση	0,033	
Ασθενείς χωρίς προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη		
	Σισπλατίνη	Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη
Επιβίωση (μήνες)	(n = 46)	(n = 44)
Μέση (95 % C.I.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Λόγος κινδύνου (95 % C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Ασθενείς με προηγούμενη χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη		
	Σισπλατίνη	Τοποτεκάνη/ Σισπλατίνη
Επιβίωση (μήνες)	(n = 72)	(n = 69)
Μέση (95 % C.I.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Λόγος κινδύνου (95 % C.I.)	0.85 (0.59, 1.21)	

Σε ασθενείς (n = 39) με υποτροπή εντός 180 ημερών μετά την χημειοραδιοθεραπεία με σισπλατίνη, η μέση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 4,6 μήνες (95 % C.I.: 2,6, 6,1) έναντι 4,5 μηνών (95 % C.I.: 2,9, 9,6) για το σκέλος της σισπλατίνης, με λόγο κινδύνου 1.15 (0.59, 2.23). Σε αυτούς (n = 102) με υποτροπή μετά από 180 ημέρες, η μέση επιβίωση στο σκέλος τοποτεκάνη συν σισπλατίνη ήταν 9.9 μήνες (95 % C.I.: 7, 12.6) έναντι 6.3 μηνών (95 % C.I.: 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 στερεούς όγκους, η τοποτεκάνη χορηγήθηκε σε δόση έναρξης $2,0 \text{ mg/m}^2$ χορηγούμενη ως 30 λεπτή 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 στερεούς 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 συμπτωκνωμένων 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 $2,0 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ με G-CSF και $1,4 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ χωρίς G-CSF σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς στερεούς όγκους (βλέπε παράγραφο 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τοποτεκάνης σε δόσεις από $0,5$ έως $1,5 \text{ mg/m}^2$ με 30 λεπτή έγχυση την ημέρα επί πέντε ημέρες, η τοποτεκάνη παρουσίασε υψηλό βαθμό κάθαρσης στο πλάσμα 62 l/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 ΦΚ μετά από πολλαπλές δόσεις. Προκλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η σύνδεση της τοποτεκάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή (35 %) και η κατανομή του ανάμεσα στα κύτταρα του αίματος και το πλάσμα ήταν αρκετά ομοιογενής.

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 βασιζόμενη στα κύτταρα, βρέθηκε στα ούρα, το πλάσμα και τα κόπρανα. Η μέση αναλογία AUC μεταβολίτης:μητρικής ουσίας ήταν μικρότερη από 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.

Η ολική ανάκτηση του υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο 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 το φάρμακο 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 ξανθίνης.

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/m² συγκριτικά με 21,3 L/h/m² (n = 9)) (βλέπε παράγραφο 4.5).

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.

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.

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

Παιδιατρική

Η φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης χορηγούμενη ως 30 λεπτή έγχυση μία 5 ημέρες αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες. Η μία μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 1,4 mg/ m² έως 2,4 mg/m² 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 στερεούς όγκους. Η δεύτερη μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 2,0 mg/m² έως 5,2 mg/ m² 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 στερεούς όγκους ή λευχαιμία, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ περιορισμένα για το 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 υπερσυστολή και ελαφρώς αυξημένη απώλεια εμβρύων στο στάδιο της προεμφύτευσης.

Η δυνητικότητα 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

3 χρόνια

Ανασυσταθέντα και αραιωθέντα διαλύματα

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°C έως 8°C , με προστασία 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 50 mg/ml (5 %) προς έγχυση έχει καταδειχθεί για 4 ώρες στους $25 \pm 2^\circ\text{C}$, σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού. Τα πυκνά διαλύματα που ελέγχθηκαν είχαν αποθηκευθεί στους $25 \pm 2^\circ\text{C}$ για 12 ώρες και 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°C έως 8°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

Τύπου I άχρωμα φιαλίδια 8 ml με γκρι βρωμοβουτυλικό πώμα και πώματα αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι το οποίο περιέχει 4 mg τοποτεκάνη. Κάθε φιαλίδιο είναι τυλιγμένο σε προστατευτικό περιβλήμα.

Το Topotecan Actavis διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φιαλίδιο και 5 φιαλίδια. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το περιεχόμενο των φιαλιδίων περιεκτικότητας 4 mg Topotecan Actavis πρέπει ν' ανασυσταθεί με 4 ml ύδαρ 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 ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) είτε με διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 %) για έγχυση, έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να είναι μεταξύ 25 και 50 microgram/ml.

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

1. Η ανασύσταση και η αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να πραγματοποιούνται από εκπαιδευμένο προσωπικό.
2. Η παρασκευή θα πρέπει να γίνεται σε μία προκαθορισμένη περιοχή υπό άσηπτες συνθήκες.
3. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια, γυαλιά, ρόμπες και μάσκες μίας χρήσεως.

4. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της κατά λάθος επαφής του φαρμακευτικού προϊόντος με τους οφθαλμούς. Σε περίπτωση επαφής με τους οφθαλμούς, ξεπλύνετε με μεγάλες ποσότητες νερού. Στη συνέχεια, αναζητήστε ιατρική φροντίδα.
5. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε σχολαστικά την προσβληθείσα περιοχή με μεγάλες ποσότητες νερού. Θα πρέπει να πλένετε πάντοτε τα χέρια σας μετά την αφαίρεση των γαντιών.
6. Δεν θα πρέπει να γίνεται χειρισμός του κυτταροτοξικού σκευάσματος από προσωπικό σε κατάσταση εγκυμοσύνης.
7. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και να λαμβάνονται επαρκείς προφυλάξεις κατά την αποκομιδή των αντικειμένων (σύριγγες, βελόνες κ.λπ.) που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση ή/και την αραίωση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. 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. Τα υγρά απορρίμματα θα πρέπει να ξεπλένονται με μεγάλες ποσότητες νερού.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ισλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιουλίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Ιουνίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Π

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ 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. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού 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**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 10/γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί 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

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

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

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Actavis 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. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
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

ΛΗΞΗ

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.
Hafnarfjörður
Ισλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Actavis 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοποτεκάνη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

Topotecan Actavis 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 πυκνού διαλύματος 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 4 mg φιαλίδιο

5 x 4 mg φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
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

ΛΗΞΗ

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.
Hafnarfjörður
Ισλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Actavis 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοποτεκάνη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

4 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Topotecan Actavis 1 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Topotecan Actavis 4 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοποτεκάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού 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 το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, παρακαλείσθε να ενημερώσετε 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 Topotecan Actavis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Topotecan Actavis
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Topotecan Actavis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Topotecan Actavis
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Topotecan Actavis και ποια είναι η χρήση του

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

Το Topotecan Actavis χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα που έχει επιστρέψει μετά από χημειοθεραπεία
- προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου, εάν η χειρουργική επέμβαση ή η ραδιοθεραπεία δεν είναι δυνατές. Σε αυτή την περίπτωση, η θεραπεία με το Topotecan Actavis συνδυάζεται με φάρμακα που περιέχουν σισπλατίνη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Topotecan Actavis

Μη χρησιμοποιήσετε το Topotecan Actavis:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τοποτεκάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που θηλάζετε. Θα πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε πριν την έναρξη της θεραπείας με Topotecan Actavis.
- σε περίπτωση που ο αριθμός των αιμοσφαιρίων σας είναι πολύ χαμηλός.

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Topotecan Actavis :

- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με τα νεφρά σας. Η δόση του Topotecan Actavis είναι πιθανό να πρέπει να ρυθμιστεί. Το Topotecan Actavis δεν συνιστάται σε περίπτωση σοβαρής νεφρικής βλάβης.
- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με το συκώτι σας. Το Topotecan Actavis 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 Topotecan Actavis 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 πώς 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 Topotecan Actavis

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Το Topotecan Actavis δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε ή πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος/να αποκτήσετε παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ρωτήστε τον γιατρό σας για συμβουλές.

Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για τη γονιμότητά τους, θα πρέπει να ρωτάνε τον γιατρό τους για την παροχή συμβουλών σχετικά με τη γονιμότητα και τον οικογενειακό προγραμματισμό, επιλογές πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το Topotecan Actavis.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

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

Το Topotecan Actavis 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 Topotecan Actavis

Η δόση του Topotecan Actavis 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

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 Topotecan Actavis

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

Πως χορηγείται το Topotecan Actavis

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

Αν σας δοθεί πάρα πολύ Topotecan Actavis

Καθώς αυτό το φάρμακο χορηγείται από τον γιατρό ή τη νοσοκόμα σας, είναι πιθανό ότι θα σας 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 βραγχάδα/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 Topotecan Actavis 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 θανατηφόρος.

- Σοβαρές αλλεργικές (αναφυλακτικές) αντιδράσεις (σπάνια, 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 κνησμώδες εξάνθημα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Topotecan Actavis 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 σοβαρής 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 βλενογόννου του στόματος και του πεπτικού σωλήνα.
- Πυρετός
- Λοιμώξεις
- 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 άχρηστου υλικού 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 των αιμοσφαιρίων (πανκυτταροπενία)
- Αίσθημα αδιαθεσίας.
- Σοβαρή λοίμωξη του αίματος, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος.
- 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

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

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια σε σας ή το παιδί σας, 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 Topotecan Actavis

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.

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

Αποθήκευση μετά την ανασύσταση και αραιώση

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

Η φυσικο-χημική σταθερότητα του διαλύματος του προϊόντος του φαρμάκου που 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 που ανασυστάθηκαν και 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 φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C , εκτός εάν η ανασύσταση / αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Topotecan Actavis

- Η δραστική ουσία είναι η τοποτεκάνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg (με περίσσεια 10 %) 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.

Εμφάνιση του Topotecan Actavis και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Topotecan Actavis παρέχεται σε τύπου I άχρωμα φιαλίδια με γκρι βρωμοβουτυλικό πώμα και πώματα αλουμινίου με πλαστικά αποσπώμενα καπάκια. Κάθε φιαλίδιο είναι τυλιγμένο σε προστατευτικό περίβλημα.

Συσκευασίες:

1 x 1 mg φιαλίδιο, 5 x 1 mg φιαλίδιο

1 x 4 mg φιαλίδιο, 5 x 4 mg φιαλίδιο

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

Hafnarfjörður

Ισλανδία

Παραγωγός:

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

ALL-in-1 bvba
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420 251 113 002

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB “Actavis Baltics” Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385 (0)1 6610-333

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: +353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.
Tel: +39 0296392601

Lietuva

UAB “Actavis Baltics”
Tel: +370 5 260 9615

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország

Actavis Hungary Kft.
Tel.: +36 1 501 7001

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: +43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+48 22) 512 29 00

Portugal

Aurovitas, Unipessoal, Lda
Tel: +351 214 185 104

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Κύπρος
A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Sverige
Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

Latvija
Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

United Kingdom
Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Topotecan Actavis

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Κατευθυντήριες γραμμές για τον ασφαλή χειρισμό και απόρριψη αντινεοπλασματικών παραγόντων

1. Η ανασύσταση και η αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό.
2. Η παρασκευή θα πρέπει να γίνεται σε μία προκαθορισμένη περιοχή υπό άσηπτες συνθήκες.
3. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γάντια, γυαλιά, ρόμπες και μάσκες μίας χρήσεως.
4. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή της κατά λάθος επαφής του φαρμακευτικού προϊόντος με τους οφθαλμούς. Σε περίπτωση επαφής με τους οφθαλμούς, ξεπλύνετε με μεγάλες ποσότητες νερού. Στη συνέχεια, αναζητήστε ιατρική φροντίδα.
5. Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλύνετε σχολαστικά την προσβληθείσα περιοχή με μεγάλες ποσότητες νερού. Θα πρέπει να πλένετε πάντοτε τα χέρια σας μετά την αφαίρεση των γαντιών.
6. Δεν θα πρέπει να γίνεται χειρισμός του κυτταροτοξικού σκευάσματος από προσωπικό σε κατάσταση ευθυμωσύνης.
7. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή και να λαμβάνονται επαρκείς προφυλάξεις κατά την αποκομιδή των αντικειμένων (σύριγγες, βελόνες κ.λπ.) που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασύσταση ή/και την αραίωση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων. Μη χρησιμοποιημένο υλικό ή απόβλητα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές προδιαγραφές.

Ανασύσταση και αραίωση πριν από τη χορήγηση

Πριν από την έγχυση, η σκόνη για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Topotecan Actavis θα πρέπει να ανασυνιστάται με τον κατάλληλο όγκο ύδατος για ενέσιμα, ως ακολούθως:

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

- Topotecan Actavis 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 πυκνού διαλύματος που αντιστοιχεί στην υπολογισθείσα μεμονωμένη δόση, θα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) είτε με διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 50 mg/ml (5 %), έως μία τελική συγκέντρωση μεταξύ 25 και 50 μικρογραμμαρίων ανά ml στο διάλυμα προς έγχυση, π.χ.:

	Όγκος για 25 microgram/ml διαλύματος	Όγκος για 50 microgram/ml διαλύματος
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 καταδειχθεί για 24 ώρες στους $25 \pm 2^\circ\text{C}$ σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού και για 24 ώρες στους 2°C έως 8°C με προστασία 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 50 mg/ml (5 %) προς έγχυση έχει καταδειχθεί για 4 ώρες στους $25 \pm 2^\circ\text{C}$, σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού. Τα πυκνά διαλύματα που ελέγχθηκαν είχαν ανασυσταθεί και αποθηκευθεί στους $25 \pm 2^\circ\text{C}$ για 12 ώρες και 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°C έως 8°C , εκτός εάν η ανασύσταση/αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Απορρίψη

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

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. Τα υγρά απορρίμματα θα πρέπει να ξεπλένονται με μεγάλες ποσότητες νερού.