

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 3 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικής).

Κάθε φιαλίδιο του 1 ml εφάπαξ δόσης περιέχει 3 mg τοποτεκάνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές ανοιχτό κίτρινο έως πορτοκαλί διάλυμα με $\text{pH} \leq 1,2$.

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 επανάληψη 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 χορηγούνται ένα παρατεταμένο διάστημα χωρίς θεραπεία για να αξιολογηθεί η θεραπεία του συνδυασμού (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης.

Πριν από τη χορήγηση του πρώτου κύκλου τοποτεκάνης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν τιμή εκκίνησης του αριθμού ουδετεροφύλων $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, του αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ και επίπεδο αιμοσφαιρίνης $\geq 9 \text{ g/dl}$ (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι $1,5 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος ημερησίως, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω των 30 λεπτών ημερησίως, επί πέντε διαδοχικές ημέρες και με μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων μεταξύ της λήξης κάθε κύκλου και της έναρξης του επόμενου. 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 επαναχορηγείται εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης $\geq 9g/dl$ (μετά από μετάγγιση αίματος, εάν είναι απαραίτητο).

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

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

Οι δόσεις θα πρέπει επίσης να μειωθούν, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από $25 \times 10^9/l$. 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 30λεπτη 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 από την δόση της τοποτεκάνης. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για έξι σχήματα ή μέχρι εξασθένησης της νόσου.

Επόμενες δόσεις

Η τοποτεκάνη δεν πρέπει να επαναχορηγείται εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $1,5 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος ή ίσος του $100 \times 10^9/l$ 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 φάρμακα (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 ουδετερόφιλων μικρότερος του $0,5 \times 10^9/l$) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή για ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 20 % σε $0,60 \text{ mg/m}^2$ /ημέρα για τα επόμενα σχήματα, (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο $0,45 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως, εάν είναι απαραίτητο). Οι δόσεις πρέπει αρχικά να μειωθούν εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων πέσει κάτω από $25 \times 10^9/l$.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Μονοθεραπεία (Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα)

Εάν 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 καρκίνο των ωθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και καθαρή κρεατινίνη μεταξύ 20 και 39 ml/min είναι $0,75 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως για πέντε διαδοχικές ημέρες.

Συνδυασμένη θεραπεία (Καρκίνος του τραχήλου)

Σε κλινικές μελέτες με συνδυασμό τοποτεκάνης και σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου, πραγματοποιήθηκε έναρξη της αγωγής μόνο σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού μικρότερη ή ίση του $1,5 \text{ mg/dl}$. Εάν κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας τοποτεκάνης/σισπλατίνης, η

κρεατινίνη ορού υπερβεί τα 1,5 mg/dl, συνιστάται η αναφορά στις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες για συμβούλευση ως προς την μείωση της δόσης/συνέχιση της σισπλατίνης. Εάν διακοπεί η σισπλατίνη, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη συνέχιση της μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία σε παιδιά είναι περιορισμένη, επομένως δεν μπορεί να γίνει σύσταση χρήσης της τοποτεκάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

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

Η συγκέντρωση της τοποτεκάνης στο φιαλίδιο του 1 ml είναι υψηλότερη (3 mg/ml) από ό,τι σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης. Το Topotecan Eagle πρέπει να υπόκειται σε περαιτέρω αραιώση πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συγκέντρωση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.

Το Topotecan Eagle περιέχει δόση υψηλότερης συγκέντρωσης (3 mg/ml) από ό,τι άλλα προϊόντα τοποτεκάνης προς ενδοφλέβια έγχυση (συνήθως 1 mg/ml). Το Topotecan Eagle πρέπει να υπόκειται σε περαιτέρω αραιώση μέχρι τελική συγκέντρωση μεταξύ 25 µg/ml και 50 µg/ml (για τις οδηγίες αραιώσης, βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Η τοποτεκάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που:

- έχουν ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία και/ή σε κάποια από τα έκδοχα
- θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6)
- παρουσιάζουν ήδη σοβαρή κατάστολή του μυελού των οστών, πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου, όπως υποδεικνύεται από την τιμή εκκίνησης του αριθμού ουδετερόφιλων, $< 1,5 \times 10^9/l$ και/ή του αριθμού των αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Topotecan Eagle πρέπει να υπόκειται σε κατάλληλη αραιώση πριν από τη χρήση. Η συγκέντρωση τοποτεκάνης στο Topotecan Eagle διαφέρει από τη συγκέντρωση σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης (για περαιτέρω οδηγίες σχετικά με την αραιώση, βλ. παράγραφο 6.6).

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συγκέντρωση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.

Το Topotecan Eagle περιέχει δόση υψηλότερης συγκέντρωσης (3 mg/ml) από ό,τι άλλα προϊόντα τοποτεκάνης προς ενδοφλέβια έγχυση (συνήθως 1 mg/ml). Το Topotecan Eagle πρέπει να υπόκειται σε περαιτέρω αραιώση μέχρι τελική συγκέντρωση μεταξύ 25 µg/ml και 50 µg/ml (για τις οδηγίες αραιώσης, βλ. παράγραφο 6.6).

Η αιματολογική τοξικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μυελοκαταστολή. Μυελοκαταστολή που οδήγησε σε σήψη και σε θάνατο λόγω της σήψης έχει 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 (ΔΠΝ), 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 φαρμάκων και/ή παραγόντων ενεργοποίησης αποικιών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ΔΠΝ (π.χ. βήχας, πυρετός δύσπνοια και/ή υποξία) και η τοποτεκάνη πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί νέα διάγνωση ΔΠΝ.

Η τοποτεκάνη σε μονοθεραπεία και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη σχετίζονται συχνά με κλινικά σχετική θρομβοκυττοπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται η τοποτεκάνη, π.χ. στην περίπτωση που εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγούντων όγκων.

Όπως αναμένεται, ασθενείς με κακή 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 διάστημα που χορηγείται η θεραπεία είναι σημαντική, ώστε να διασφαλισθεί ότι η κατάσταση των ασθενών δεν επιδεινώνεται στο επίπεδο 3.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min) ή με σοβαρή 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 ένα μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη 1,5 mg/m² για πέντε ημέρες, κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση της κθάαρσης της τοποτεκάνης. Ωστόσο υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα ώστε να επιτραπεί η δοσολογική σύσταση σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

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 με ενδοφλέβια χορήγηση, 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 με το εάν 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 διαδοχικές 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 συνιστάται η λήψη αποτελεσματικών αντισυλληπτικών μεθόδων όταν ένας από τους συντρόφους λαμβάνει τοποτεκάνη.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε προκλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί, ότι η τοποτεκάνη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσπλασίες (βλέπε παράγραφο 5.3). Όπως με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και επομένως σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται η αποφυγή της εγκυμοσύνης 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.

Γαλουχία

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 αρουσάιους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα (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

Κατά τη διάρκεια μελετών για τον καθορισμό της δόσης, που περιελάμβαναν 523 ασθενείς με υποτροπή του καρκίνου των ωοθηκών και 631 ασθενείς με υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα βρέθηκε ότι 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 τοποτεκάνης, 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 λαμβάνονται υπόψη οι συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της σισπλατίνης.

Τα πλήρη δεδομένα ασφαλείας για την μονοθεραπεία τοποτεκάνης παρατίθενται παρακάτω:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω, ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και απόλυτη συχνότητα (όλα τα αναφερθέντα περιστατικά). Η συχνότητα περιγράφεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και άγνωστες (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα υπάρχοντα στοιχεία).

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

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: εμπύρετος ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυττοπενία, αναιμία, λευκοπενία (βλέπε διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος)

Συχνές: πανκυτταροπενία

Μη γνωστές: σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με θρομβοπενία)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Σπάνιες: διάμεση πνευμονοπάθεια (ορισμένες περιπτώσεις υπήρξαν θανατηφόρες)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος και διάρροια (που μπορεί να είναι όλες σοβαρής μορφής), δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος¹, βλεννογονίτιδα

¹Ουδετεροπενική 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

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θέρμης

Πολύ συχνές: ανορεξία (που μπορεί να είναι σοβαρής μορφής)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ συχνές: λοίμωξη

Συχνές: σήψη²

²Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά λόγω της σήψης, σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.4)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: πυρεξία, αδυναμία, κόπωση

Συχνές: καούρα

Πολύ σπάνιες: εξαγγείωση³

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

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αντίδραση υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του εξανθήματος

Σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, κνίδωση

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: υπερχολερρυθριναιμία

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων καταστάσεων που αναφέρονται παραπάνω δυνητικά μπορεί να εμφανισθούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με κακή 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.

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 15η ημέρα και η μέση διάρκεια ήταν πέντε ημέρες. Στο 4 % των κύκλων χορήγησης πραγματοποιήθηκε μετάγγιση αιμοπεταλίων. Αναφορές σημαντικών επιπτώσεων που να συνδέονται με τη θρομβοκυττοπενία περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών λόγω αιμορραγούντων όγκων δεν ήταν συχνές.

Αναιμία: Μέτρια έως σοβαρή (Hb ίση ή μικρότερη από 8 g/dl) στο 37 % των ασθενών (στο 14 % των κύκλων χορήγησης). Μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων πραγματοποιήθηκαν 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 λάμβαναν τοποτεκάνη. Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρής (βαθμός 3 ή 4) κόπωσης και αδυναμίας ήταν 3 % και 3 % αντιστοίχως.

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

Άλλα σοβαρά φαινόμενα που εμφανίστηκαν 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 ανεφέρθη στο 4 % των ασθενών και κνησμός στο 1,5 % των ασθενών.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας τοποτεκάνης. Προβλέπεται ότι οι πρωταρχικές επιπλοκές της λήψης υπερβολικής δόσης θα είναι μυελοκαταστολή και βλεννογονίτιδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντineοπλασματικοί παράγοντες: Κωδικός ATC: L01XX17

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 βρίσκεται 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 τον συνδυασμό τοποτεκάνης από το στόμα και βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (BSC) (n=71) με την 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 την BSC) και για τις οποίες η επανάληψη της θεραπείας με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Η ομάδα του συνδυασμού από το 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 κινδύνου για την ομάδα του συνδυασμού από το 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 μια σταθερή τάση οφέλους στα συμπτώματα του στήματος από του στόματος τοποτεκάνης + BSC.

Μια μελέτη φάσης 2 (Μελέτη 065) και μια 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 στην κάθε μία από τις εν λόγω 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 ενδοφλέβια

	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)
Λόγος 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)
Λόγος κινδύνου (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = συνολικός αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, η οποία σύγκρινε ενδοφλέβια τοποτεκάνη με κυκλοφωσφαμίδη, Adriamycin (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 12,4 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 σε σχέση με το CAV ήταν 1,04 (95% CI 0,78 – 1,40).

Ο βαθμός ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη σε συνδυασμένο πρόγραμμα μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (n = 480) για ασθενείς με υποτροπή της νόσου που ήταν ευαίσθητοι 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), το ποσοστό ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη ήταν 4,0 %.

Καρκίνος 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 κατάλληλες. Η τοποτεκάνη συν σισπλατίνη είχαν στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη μονοθεραπεία σισπλατίνης μετά την προσαρμογή για προσωρινή επιβίωση (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 p-value	0,033	
Ασθενείς χωρίς προηγούμενη Χημειοαδιοθεραπεία με Σισπλατίνη		
	Σισπλατίνη	Τοποτεκάνη/Σισπλατίνη
Επιβίωση (μήνες)	(n= 46)	(n = 44)
Μέση (95 % C.I.)	8,8 (6.4, 11,5)	15,7 (11,7, 17,7)
Λόγος κινδύνου (95 % C.I.)	0,51 (0,31, 0,82)	
Ασθενείς με προηγούμενη Χημειοαδιοθεραπεία 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 χημειοαδιοθεραπεία 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.: 7,1, 13,6) έναντι 6,3 μηνών (95 % C.I.: 4,9, 9,5) για το σκέλος της σισπλατίνης με λόγο κινδύνου 0,75 (0,59, 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 mg/m² χορηγούμενη ως 30λεπτη έγχυση για 5 ημέρες, επαναλαμβανόμενη κάθε 3 εβδομάδες για έως ένα έτος, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι τύποι των όγκων που περιελήφθησαν ήταν Σάρκωμα Ewing/όγκοι από αρχέγονα νευροεξωδερματικά κύτταρα, νευροβλάστωμα, οστεοβλάστωμα και εγκεφαλομυοσάρκωμα. Αντικαρκινική δράση παρατηρήθηκε 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 mg/m²/ημέρα με G-CSF και 1,4 mg/m²/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 mg/m², με 30λεπτη 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 χαμηλή ή ανύπαρκτη και δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής στη PK μετά από πολλαπλές δόσεις. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό σύνδεσης της τοποτεκάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλό (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 βασισμένη στα κύτταρα, βρέθηκε στα ούρα, το πλάσμα και τα κόπρανα. Η σχέση αναλογία AUC μεταβολίτη: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 εντοπίστηκαν 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 στα 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. *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 συμπεριλαμβάνονταν η ηλικία, το βάρος σώματος και ο ασκίτης, δεν είχαν σημαντική επίδραση στο βαθμό κάθαρσης της ολικής τοποτεκάνης (ενεργός και μη ενεργός μορφή).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης χορηγούμενη ως 30λεπτη έγχυση για 5 ημέρες αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες. Η μία μελέτη περιέλαβε ένα εύρος δόσεων 1,4 mg/m² έως 2,4 mg/m² σε παιδιά (ηλικίας 2 μέχρι 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 να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ως 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 αρσενική ή στη θηλυκή γονιμότητα, ωστόσο, στα θηλυκά παρατηρήθηκε υπερωορρηξία και ελαφρώς αυξημένη απώλεια εμβρύων στο στάδιο της προεμφύτευσης.

Η δυννητικότητα της τοποτεκάνης για καρκινογένεση δεν έχει μελετηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για τη ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητα

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φυλάξτε πριν από το άνοιγμα
6 μήνες

Αραιωθέν διάλυμα

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Σε αντίθετη περίπτωση, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κατά κανόνα να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 20°C - 25°C σε φωτεινό περιβάλλον.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος μετά το πρώτο άνοιγμα, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πυκνό διάλυμα 1 ml σε γυάλινο διαφανές φιαλίδιο τύπου 1, με γκρι πώμα από βουτυλιωμένο παράγωγο καουτσούκ, με πώμα αλουμινίου και μπλε αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο και με κίτρινο δακτύλιο λαιμού.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και χειρισμού

Γενικές προφυλάξεις

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

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί στην ανασύσταση του φαρμάκου.
- Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους από το προσωπικό να δουλεύουν με αυτό το φάρμακο.
- Το προσωπικό που αναλαμβάνει την ανασύσταση αυτού του φαρμάκου θα πρέπει να φοράει προστατευτική ενδυμασία, όπως μάσκα, χοντρά γυαλιά και γάντια.
- 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.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, θα πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με μεγάλες ποσότητες νερού.

Οδηγίες αραιώσης

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αραιώση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.

Το πυκνό διάλυμα Topotecan Eagle έχει διαυγές κίτρινο έως πορτοκαλί χρώμα και περιέχει 3 mg/ml τοποτεκάνης, ήτοι συγκέντρωση μεγαλύτερη από αυτήν που περιέχεται σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης για ενδοφλέβια έγχυση.

Ο χρήστης καλείται να αναφέρει τυχόν σφάλματα στη φαρμακευτική αγωγή.

Ως πηγή αναφοράς πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι πίνακες δοσολογίας:

Οδηγίες παρασκευής για ενδοφλέβια χορήγηση στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Για τη συνιστώμενη δόση «1,5 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «1,25 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «1,0 mg/m ² »	
	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

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

Οδηγίες παρασκευής για ενδοφλέβια χορήγηση στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Για τη συνιστώμενη δόση «0,75 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «0,60 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «0,45 mg/m ² »	
	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Η περαιτέρω αραίωση του Topotecan Eagle πρέπει να πραγματοποιείται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 % κατ' όγκο) είτε με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 % κατ' όγκο), για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης τοποτεκάνης μεταξύ 25 µg/ml και 50 µg/ml στο διάλυμα προς έγχυση στον ασθενή. Η αραίωση πρέπει να πραγματοποιείται υπό αυστηρά άσηπτες συνθήκες (π.χ. σε πάγκο LAF).

Απορριψη

Το Topotecan Eagle 3 mg/ml προορίζεται μόνο για μία χρήση. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλοιπο πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eagle Laboratories Limited
The Cock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ.: +1 (201) 326-5324
Φαξ: +1 (201) 391-2430

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/744/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Δεκεμβρίου, 2011

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 3 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικής).

Κάθε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων των 5 ml περιέχει 15 mg τοποτεκάνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές ανοιχτό κίτρινο έως πορτοκαλί διάλυμα με pH $\leq 1,2$.

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 επανάληψη 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 χορηγούνται ένα παρατεταμένο διάστημα χωρίς θεραπεία για να αξιολογηθεί η θεραπεία του συνδυασμού (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης.

Πριν από τη χορήγηση του πρώτου κύκλου τοποτεκάνης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν τιμή εκκίνησης του αριθμού ουδετεροφύλων $\geq 1,5 \times 10^9/l$, του αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και επίπεδο αιμοσφαιρίνης $\geq 9 \text{ g/dl}$ (μετά από μετάγγιση εάν είναι απαραίτητο).

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι $1,5 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος ημερησίως, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω των 30 λεπτών ημερησίως, επί πέντε διαδοχικές ημέρες και με μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων μεταξύ της λήξης κάθε κύκλου και της έναρξης του επόμενου. 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 επαναχορηγείται 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, εάν είναι απαραίτητο).

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

Εάν επιλεγθεί η μείωση της δόσης για ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή για ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά $0,25 \text{ mg/m}^2$ έως $1,25 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο $1,0 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως, εάν 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 διεκόπτετο 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 30λεπτη 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 από την δόση της τοποτεκάνης. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για έξι σχήματα ή μέχρι εξασίωσης 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 φάρμακα (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 ουδετερόφιλων μικρότερος του $0,5 \times 10^9/\text{L}$) επί επτά ημέρες ή περισσότερο, ή σοβαρή ουδετεροπενία συνοδευόμενη από πυρετό ή λοίμωξη, ή για ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 20 % σε $0,60 \text{ mg/m}^2$ /ημέρα για τα επόμενα σχήματα (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο $0,45 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως, εάν είναι απαραίτητο).

Οι δόσεις πρέπει αρχικά να μειωθούν εάν ο αριθμός 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 κρεατινίνη μικρότερη 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 καρκίνο των ωθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και καθαρή κρεατινίνη μεταξύ 20 και 39 ml/min είναι $0,75 \text{ mg/m}^2$ ημερησίως για πέντε διαδοχικές ημέρες.

Συνδυασμένη θεραπεία (Καρκίνος του τραχήλου)

Σε κλινικές μελέτες με συνδυασμό τοποτεκάνης και σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου, πραγματοποιήθηκε έναρξη της αγωγής 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 πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες για συμβούλευση ως προς την μείωση της δόσης/συνέχιση της σίςπλατίνης. Εάν διακοπεί η σίςπλατίνη, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη συνέχιση της μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία σε παιδιά είναι περιορισμένη, επομένως δεν μπορεί να γίνει σύσταση χρήσης της τοποτεκάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Η χρήση της τοποτεκάνης πρέπει να περιορίζεται σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ιατρού εμπειρου στη χρήση χημειοθεραπείας (βλέπε παράγραφο 6.6).

Η συγκέντρωση της τοποτεκάνης στο φιαλίδιο 5 ml είναι υψηλότερη (3 mg/ml) από ό,τι σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης. Το Topotecan Eagle πρέπει να υπόκειται σε περαιτέρω αραιώση πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συγκέντρωση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.

Το Topotecan Eagle περιέχει δόση υψηλότερης συγκέντρωσης (3 mg/ml) από ό,τι άλλα προϊόντα τοποτεκάνης προς ενδοφλέβια έγχυση (συνήθως 1 mg/ml). Το Topotecan Eagle πρέπει να υπόκειται σε περαιτέρω αραιώση μέχρι τελική συγκέντρωση μεταξύ 25 µg/ml και 50 µg/ml (για οδηγίες αραιώσης, βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Η τοποτεκάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που:

- έχουν ιστορικό σοβαρής υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία και/ή σε κάποιο από τα έκδοχα του
- θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6)
- παρουσιάζουν ήδη σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου, όπως υποδεικνύεται από την τιμή εκκίνησης του αριθμού ουδετερόφιλων, $< 1,5 \times 10^9/l$ και/ή του αριθμού των αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Topotecan Eagle πρέπει να υπόκειται σε κατάλληλη αραιώση πριν από τη χρήση. Η συγκέντρωση τοποτεκάνης στο Topotecan Eagle διαφέρει από τη συγκέντρωση σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης (για περαιτέρω οδηγίες σχετικά με την αραιώση, βλ. παράγραφο 6.6).

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συγκέντρωση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.

Το Topotecan Eagle περιέχει δόση υψηλότερης συγκέντρωσης (3 mg/ml) από ό,τι άλλα προϊόντα τοποτεκάνης προς ενδοφλέβια έγχυση (συνήθως 1 mg/ml). Το Topotecan Eagle πρέπει να υπόκειται σε περαιτέρω αραιώση μέχρι τελική συγκέντρωση μεταξύ 25 µg/ml και 50 µg/ml (για οδηγίες αραιώσης, βλ. παράγραφο 6.6).

Η αιματολογική τοξικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη και θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το πλήρες αιμοδιάγραμμα, συμπεριλαμβανομένων και των αιμοπεταλίων (βλέπε παράγραφο 4.2).

Όπως και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή μυελοκαταστολή. Μυελοκαταστολή που οδήγησε σε σήψη και σε θάνατο λόγω της σήψης έχει 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 (ΔΠΝ), 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 φαρμάκων και/ή παραγόντων ενεργοποίησης αποικιών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ΔΠΝ (π.χ. βήχας, πυρετός δύσπνοια και/ή υποξία) και η τοποτεκάνη πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί νέα διάγνωση ΔΠΝ.

Η τοποτεκάνη ως μονοθεραπεία και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη σχετίζονται συχνά με κλινικά σχετική θρομβοκυττοπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται η τοποτεκάνη, π.χ. στη περίπτωση που εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγούντων όγκων.

Όπως αναμένεται, ασθενείς με κακή 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.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 20 ml/min) ή με σοβαρή 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 ένα μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη 50 mg/m² για πέντε ημέρες, κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση της κλινικής της τοποτεκάνης, ωστόσο υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα ώστε να επιτραπεί η δοσολογική σύσταση σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

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 κληθυσμιακή μελέτη με ενδοφλέβια χορήγηση, η σύγχρονη χορήγηση γρανισετρόνης, ονδανσετρόνης, 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 με το 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 διαδοχικές ημέρες) και σισπλατίνη (60 mg/m²/ημέρα την Ημέρα 1) σε 13 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, παρατηρήθηκε 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 συνιστάται η λήψη αποτελεσματικών αντισυλληπτικών μεθόδων όταν ένας από τους συντρόφους λαμβάνει τοποτεκάνη.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε προκλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί, ότι η τοποτεκάνη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσπλασίες (βλέπε παράγραφο 5.3). Όπως με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και επομένως σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται η αποφυγή της εγκυμοσύνης 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 προειδοποιηθεί 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 μητρικό γάλα, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την έναρξη της θεραπείας.

Γονιμότητα

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα των αρσενικών δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην αρσενική ή θηλυκή γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.3). 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

Κατά τη διάρκεια μελετών για τον καθορισμό της δόσης, που περιελάμβαναν 523 ασθενείς με υποτροπή του καρκίνου των ωοθηκών και 631 ασθενείς με υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος βρέθηκε ότι 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 τοποτεκάνης, 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 λαμβάνονται υπόψη οι συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της σισπλατίνης.

Τα πλήρη δεδομένα ασφαλείας για την μονοθεραπεία τοποτεκάνης παρατίθενται παρακάτω:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω, ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και απόλυτη συχνότητα (όλα τα αναφερθέντα περιστατικά). Η συχνότητα περιγράφεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών και άγνωστες (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα υπάρχοντα στοιχεία).

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

Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές: εμπύρετος ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοκυττοπενία, αναιμία, λευκοπενία (βλέπε διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος)

Συχνές: πανκυτταροπενία

Μη γνωστές: σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με θρομβοπενία)

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Σπάνιες: διάμεση πνευμονοπάθεια (ορισμένες περιπτώσεις υπήρξαν θανατηφόρες)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος και διάρροια (που μπορεί να είναι όλες σοβαρής μορφής), δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος¹, βλεννογονίτιδα

¹Ουδετεροπενική 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

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές: ανορεξία (που μπορεί να είναι σοβαρής μορφής)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Πολύ συχνές: λοίμωξη

Συχνές: σήψη²

²Έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά λόγω της σήψης, σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.4)

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

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνές: αντίδραση υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του εξανθήματος

Σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, κνίδωση

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: υπερχολερυθριναιμία

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων καταστάσεων που αναφέρονται παραπάνω δυνητικά μπορεί να εμφανισθούν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με κακή 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.

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 15η ημέρα και η μέση διάρκεια ήταν 5 ημέρες. Στο 4 % των κύκλων χορήγησης πραγματοποιήθηκε μετάγγιση αιμοπεταλίων. Αναφορές φαρμακικών επιπτώσεων που να συνδέονται με τη θρομβοκυττοπενία περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών λόγω αιμορραγούντων 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 πραγματοποιήθηκαν 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 λάμβαναν 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.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας τοποτεκάνης. Προβλέπεται ότι οι πρωταρχικές επιπλοκές της λήψης υπερβολικής δόσης θα είναι μυελοκαταστολή και βλεννογονίτιδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντineοπλασματικοί παράγοντες: Κωδικός ATC: L01XX17.

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 βρίσκεται 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, συνεκτιμωμένων με πρωτεΐνη.

Υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Μία μελέτη φάσης III (μελέτη 478) συνέκρινε τον συνδυασμό τοποτεκάνης από το στόμα και βέλτιστης υποστηρικτικής φροντίδας (BSC) (n=71) με το 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 την 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 μια σταθερή τάση οφέλους στα συμπτώματα του σχήματος από του στόματος τοποτεκάνης + BSC.

Μια μελέτη φάσης 2 (μελέτη 065) και μια 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 στην κάθε μία από τις εν λόγω 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 ενδοφλέβια

	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)
Λόγος 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, 29,5)
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)
Λόγος κινδύνου (95 % CI)	0,90 (0,60, 1,35)		1,21 (0,96, 1,53)	

N = συνολικός αριθμός ασθενών που έλαβαν θεραπεία.

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, η οποία σύγκρινε ενδοφλέβια τοποτεκάνη με κυκλοφωσφαμίδη, Adriamycin (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 12,4 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 σε σχέση με το CAV ήταν 1,04 (95% CI 0,78 – 1,40).

Ο βαθμός ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη σε συνδυασμένο πρόγραμμα μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (n = 480) για ασθενείς με υποτροπή της νόσου που ήταν ευαίσθητοι 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), το ποσοστό ανταπόκρισης στην τοποτεκάνη ήταν 4,0 %.

Καρκίνος 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 κατάλληλες. Η τοποτεκάνη συν σισπλατίνη είχαν στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη μονοθεραπεία σισπλατίνης μετά την προσαρμογή για προσωρινή επιβίωση (Λογαριθμική ταξινόμηση p =0,033).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα μελέτης Μελέτη GOG-0179

(ITT) Αρχικός πληθυσμός		
	Σισπλατίνη 50mg/m ² ημέρα 1 κάθε 21 ημέρες.	Σισπλατίνη 50mg/m ² ημέρα 1 + Τοποτεκάνη 0,75mg/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 p-value	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.: 7,9, 11,9) έναντι 6,3 μηνών (95 % C.I.: 4,9, 9,5) για το σκέλος της σισπλατίνης με λόγο κινδύνου 0,76 (0,49, 1,16).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η τοποτεκάνη αξιολογήθηκε επίσης σε παιδιατρικό πληθυσμό, ωστόσο μόνο περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητά 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 mg/m² χορηγούμενη ως 30λεπτη έγχυση για 5 ημέρες επαναλαμβανόμενη κάθε 3 εβδομάδες για έως ένα έτος ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι τύποι των όγκων που περιελήφθησαν ήταν Σάρκωμα Ewing/όγκοι από αρχέγονα νευροεξωδερματικά κύτταρα, νευροβλάστωμα, οστεοβλάστωμα και οσφυομυοσάρκωμα. Αντικαρκινική δράση παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με νευροβλάστωμα. 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 mg/m²/ημέρα με G-CSF και 1,4 mg/m²/ημέρα χωρίς G-CSF σε μία φαρμακοκινητική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς στερεούς όγκους (βλ. παράγραφο 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τοποτεκάνης σε δόσεις από 0,5 έως 1,5 mg/m², με 30λεπτη 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 χαμηλή ή ανύπαρκτη και δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής στη PK μετά από πολλαπλές δόσεις. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό σύνδεσης της τοποτεκάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλό (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 βασισμένη στα κύτταρα, βρέθηκε στα ούρα, το πλάσμα και τα κόπρανα. Η μέση αναλογία AUC μεταβολίτη: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 εντοπίστηκαν 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 σε 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. *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.

Η φαρμακοκινητική της τοποτεκάνης χορηγούμενη ως 30λεπτη 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 μέχρι 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 να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Ως 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.

Η δυνητικότητα της τοποτεκάνης για καρκινογένεση δεν έχει μελετηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για τη ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο πριν από το άνοιγμα
3 χρόνια.

Φιαλίδιο μετά το πρώτο άνοιγμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για χρονικό διάστημα 14 ημερών σε θερμοκρασία 20°C - 25°C, όταν το προϊόν φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται μετά το πρώτο άνοιγμα για χρονικό διάστημα 14 ημερών κατά το μέγιστο σε θερμοκρασία 20°C - 25°C. Διαφορετικοί χρόνοι και διαφορετικές συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Αραιωθέν διάλυμα

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Σε αντίθετη περίπτωση, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κατά κανόνα να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 20°C - 25°C σε φωτεινό περιβάλλον.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος μετά το πρώτο άνοιγμα, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πυκνό διάλυμα των 5 ml σε γυάλινο διαφανές φιαλίδιο τύπου 1, με γκρι πώμα από βουτυλιωμένο παράγωγο καουτσούκ, με πώμα αλουμινίου και κίτρινο αποσπώμενο καπάκι από πολυπροπυλένιο και με κίτρινο δακτύλιο λαιμού.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και χειρισμού

Γενικές προφυλάξεις

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

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί στην ανασύσταση του φαρμάκου.
- Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους από το προσωπικό να δουλεύουν με αυτό το φάρμακο.
- Το προσωπικό που αναλαμβάνει την ανασύσταση αυτού του φαρμάκου θα πρέπει να φοράει προστατευτική ενδυμασία, όπως μάσκα, χοντρά γυαλιά και γάντια.
- 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.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει κατ'απώγειον σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, θα πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με μεγάλες ποσότητες νερού.

Οδηγίες αραιώσης

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αραιώση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.

Το πυκνό διάλυμα Τοποτεcan Eagle έχει διανυγές κίτρινο έως πορτοκαλί χρώμα και περιέχει 3 mg/ml τοποτεκάνης, ήτοι συγκέντρωση μεγαλύτερη από αυτήν που περιέχεται σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης προς υποδόφλεβια έγχυση.

Ο χρήστης καλείται να αναφέρει τυχόν σφάλματα στη φαρμακευτική αγωγή.

Ως πηγή αναφοράς πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι πίνακες δοσολογίας:

Οδηγίες παρασκευής για ενδοφλέβια χορήγηση στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Για τη συνιστώμενη δόση «1,5 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «1,25 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «1,0 mg/m ² »	
	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

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

Οδηγίες παρασκευής για ενδοφλέβια χορήγηση στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Για τη συνιστώμενη δόση «0,75 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «0,60 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «0,45 mg/m ² »	
	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Η περαιτέρω αραίωση του Topotecan Eagle πρέπει να πραγματοποιείται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 % κατ' όγκο) είτε με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 % κατ' όγκο), για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης τοποτεκάνης μεταξύ 25 µg/ml και 50 µg/ml στο διάλυμα προς έγχυση στον ασθενή. Η αραίωση πρέπει να πραγματοποιείται υπό αυστηρά άσηπτες συνθήκες (π.χ. σε πάγκο LAF).

Απορρίψη

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Maidenhead, Bucks, SL7 1NT
Ενωμένο Βασίλειο
Τηλ.: +1 (201) 326-5324
Φαξ: +1 (201) 391-2430

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/744/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Δεκεμβρίου, 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΚΑΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΑΔΩΝ
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
- Γ. ΛΟΙΠΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΡΤΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A. ΚΑΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Ηνωμένο Βασίλειο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα 1: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΛΟΙΠΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της άδειας κυκλοφορίας υπάρχει ήδη και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο ΚΑΚ πρέπει να διεξάγει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που περιγράφονται στο Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως συμφωνήθηκαν στο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας, και σε οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ που έχουν συμφωνηθεί με την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την Οδηγία της CHMP σχετικά με τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, το αναθεωρημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατεθεί την ίδια χρονική περίοδο με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφαλείας (ΕΠΠΑ).

Επιπλέον, ένα αναθεωρημένο ΣΔΚ πρέπει να κατατεθεί

- Όταν υπάρξει νέα πληροφορία που μπορεί να επηρεάζει την τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφαλείας, ή το Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης ή τις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου
- Εντός 6 μηνών από μία καθοριστική εξέλιξη (σχετικά με φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)
- Εφόσον ζητηθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

ΕΠΠΑ

Η ΕΠΠΑ για το φαρμακευτικό προϊόν υποβάλλεται σε εξαμηνιαία βάση έως ότου καθοριστεί διαφορετικά από τη CHMP.

• ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος σε κάθε κράτος μέλος, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα συμφωνήσει από κοινού με την εκάστοτε εθνική αρμόδια αρχή το περιεχόμενο και τη μορφή κοινοποιήσεων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια, όπως επίσης την αναγκαιότητα και τον χρόνο τυχόν επακόλουθης κοινοποίησης πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια, καθώς και τον κατάλογο διανομής των πληροφοριών αυτών.

Ο ΚΑΚ οφείλει να διασφαλίσει ότι, κατά την έναρξη κυκλοφορίας του προϊόντος, όλοι οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που αναμένεται να χορηγήσουν ή/και να συνταγογραφήσουν το Topotecan Eagle έχουν λάβει την κοινοποίηση πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου.

Η κοινοποίηση πρέπει να περιέχει τις ακόλουθες πληροφορίες:

- Αναφορά στον κίνδυνο σφάλματος στη φαρμακευτική αγωγή λόγω της υψηλότερης συγκέντρωσης από τη συγκέντρωση αραίωσης του αρχικού προϊόντος, ο οποίος ενδέχεται να έχει απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις.
- Αναφορά στον δακτύλιο του λαιμού του φιαλιδίου με οπτική υπενθύμιση της διαφοράς στη συγκέντρωση και οδηγία που απαγορεύει σε κάθε περίπτωση την απομάκρυνσή του.
- Τις αναμενόμενες επιπτώσεις της υπερδοσολογίας (π.χ. καταστολή του μυελού των οστών).
- Σύσταση για την ενθάρρυνση αναφοράς σφαλμάτων που έχουν διαπιστωθεί στη φαρμακευτική αγωγή και τυχόν συμβαμάτων σχετικά με την ασφάλεια τα οποία ενδέχεται να οφείλονται σε σφάλμα στη φαρμακευτική αγωγή.
- Έντυπο για την αναφορά σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή.

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

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

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

φιαλίδιο 1 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τοποτεκάνης

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 3 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικής).
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικής) σε 1 ml πυκνού διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Υδροχλωρικό οξύ (E507)
Υδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χορήγηση. Να αραιώνεται πριν από τη χρήση.

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)

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συγκέντρωση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου προϊόντος, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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 ΣΕ ΙΣΧΥ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/744/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η δικαιολογία για τη μη εφαρμογή του Braille έγινε αποδεκτή

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ 1 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Τοποτεκάνη
Ενδοφλέβιο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να αραιώνεται πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

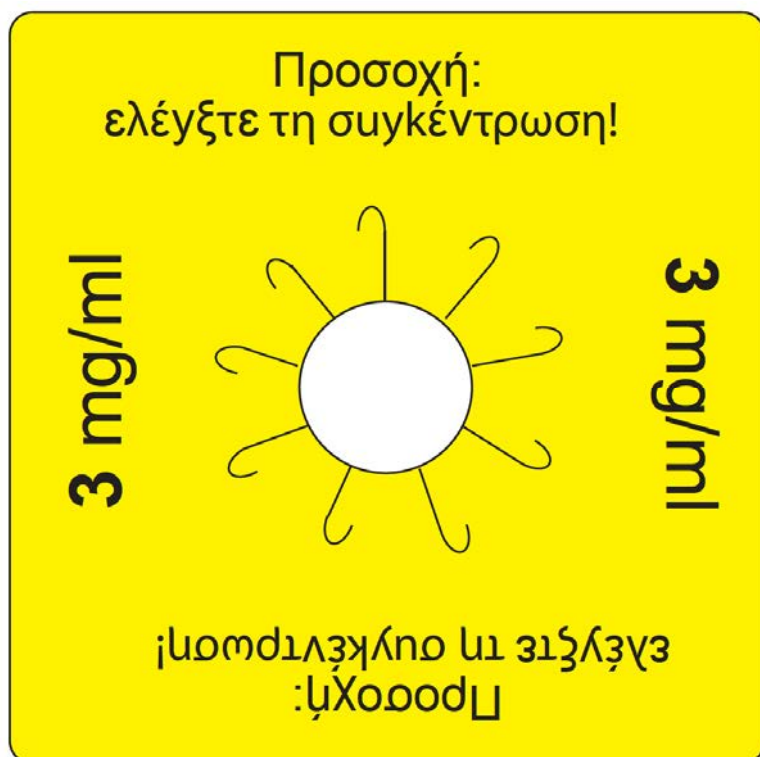
5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συγκέντρωση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδόσολογίας.



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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων 5 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Τοποτεκάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 3 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικής).
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 15 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικής) σε 5 ml πυκνού διαλύματος.

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Υδροχλωρικό οξύ (E507),
Υδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
(3 mg/ml)
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.
Ενδοφλέβια χορήγηση. Να αραιώνεται πριν από τη χρήση.

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. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΕΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΟ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συγκέντρωση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων: μετά το πρώτο άνοιγμα, φυλάσσετε για 14 ημέρες το μέγιστο σε θερμοκρασία 20°C-25°C.
Ανοίχθηκε στις: HH/MM/EE

Για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου προϊόντος, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
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

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/744/002

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 δικαιολογία για τη μη εφαρμογή του Braille έγινε αποδεκτή

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ 5 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Τοποτεκάνη
Ενδοφλέβιο

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Να αραιώνεται πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων: μετά το πρώτο άνοιγμα, φυλάσσετε για 14 ημέρες το μέγιστο σε θερμοκρασία 20°C-25°C.
Ανοίχθηκε στις: HH/MM/EE

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

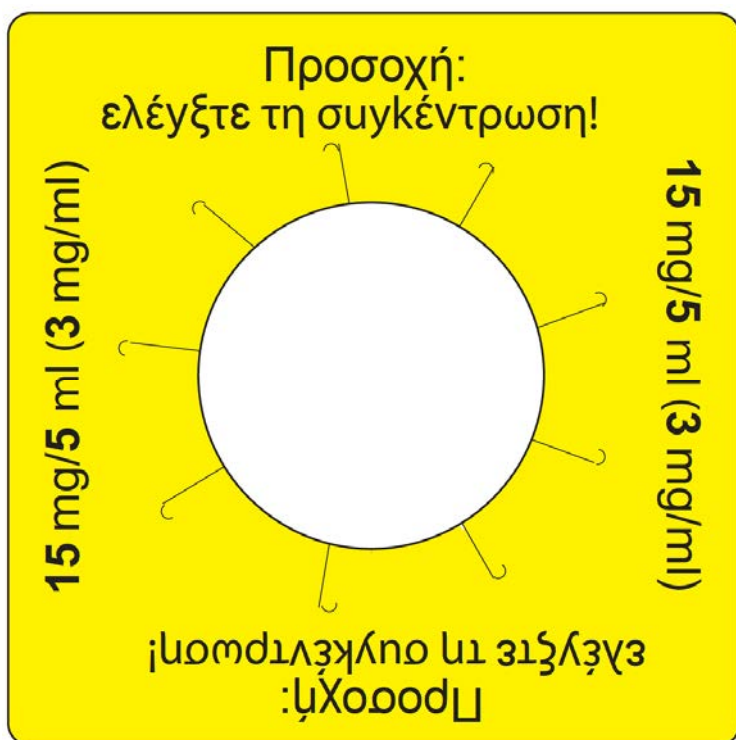
5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΦΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 ml
3 mg/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κυτταροτοξικό

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συγκέντρωση διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.



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

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

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

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

τοποτεκάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια γίνει σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Topotecan Eagle και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Topotecan Eagle
3. Πώς να λάβετε το Topotecan Eagle
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Topotecan Eagle
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ TOPOTECAN EAGLE ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Topotecan Eagle χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα που έχει υποτροπιάσει μετά από χημειοθεραπεία
- προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου, όταν η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία δεν είναι δυνατές. Σε αυτήν την περίπτωση, το Topotecan Eagle συνδυάζεται με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται σισπλατίνη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ TOPOTECAN EAGLE

Μην πάρετε το Topotecan Eagle:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τοποτεκάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Topotecan Eagle το οποίο αναφέρεται στην παράγραφο 6.
- σε περίπτωση που θηλάζετε. Πρέπει να σταματήσετε τον θηλασμό πριν από την έναρξη θεραπείας με Topotecan Eagle.
- σε περίπτωση που ο αριθμός των κυττάρων του αίματος σας είναι πολύ χαμηλός. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει τη σχετική εξέταση.

Όταν χρησιμοποιείτε το Topotecan Eagle εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω περιπτώσεις ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, πριν από τη χρήση του φαρμάκου επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Topotecan Eagle

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας πριν από τη χρήση του φαρμάκου:

- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με τα νεφρά σας. Η δόση του Topotecan Eagle είναι πιθανό να πρέπει να ρυθμιστεί. Η χορήγηση του Topotecan Eagle δεν συνιστάται εάν αντιμετωπίζετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

- εάν αντιμετωπίζετε ηπατικά προβλήματα. Η δόση του Topotecan Eagle είναι πιθανό να πρέπει να ρυθμιστεί. Η χορήγηση του Topotecan Eagle δεν συνιστάται εάν αντιμετωπίζετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα στους πνεύμονες ή εάν έχετε ιστορικό πνευμονοπάθειας λόγω της λήψης άλλων φαρμάκων ή ακτινοβολίας, διότι στις περιπτώσεις αυτές είναι πιθανότερο να εμφανίσετε σοβαρά προβλήματα στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονική νόσο) κατά τη λήψη του Topotecan Eagle.
- εάν εμφανίζετε ασυνήθιστο μελάνιασμα ή αιμορραγία.
- εάν αισθάνεστε έντονη αδιαθεσία.

Εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω περιπτώσεις ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι), πριν από τη χρήση του Topotecan Eagle επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, περιλαμβανομένων φαρμάκων που πήρατε χωρίς συνταγή και φαρμάκων φυτικής προέλευσης, διότι το Topotecan Eagle μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων, όπως και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Topotecan Eagle.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

- Το Topotecan Eagle δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος.
- Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη προκειμένου να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Οι άνδρες που λαμβάνουν Topotecan Eagle και επιθυμούν να γίνουν πατέρες πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους για οικογενειακό προγραμματισμό.
- Μην θηλάζετε κατά τη λήψη του Topotecan Eagle.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Topotecan Eagle μπορεί να σας κάνει να νιώσετε κουρασμένοι ή αδύναμοι. Εάν νιώθετε κούραση ή αδυναμία μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ TOPOTECAN EAGLE

Τι ποσότητα θα σας χορηγηθεί

Η δόση Topotecan Eagle εξαρτάται από:

- την πάθηση για την οποία χορηγείται
- την επιφάνεια του σώματος (μετρημένη σε τετραγωνικά μέτρα ή m²)
- τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που κάνατε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- το πόσο καλά αποκρίνεται ο οργανισμός σας στη θεραπεία.

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

- Η συνήθης δόση είναι 1,5 mg φαρμάκου ανά τετραγωνικό μέτρο σώματος.
- Χορηγείται μία φορά την ημέρα επί 5 ημέρες.
- Ο συγκεκριμένος κύκλος θεραπείας επαναλαμβάνεται κατά κανόνα κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

- Η συνήθης δόση είναι 0,75 mg φαρμάκου ανά τετραγωνικό μέτρο σώματος.
- Χορηγείται μία φορά την ημέρα επί 3 ημέρες.
- Ο συγκεκριμένος κύκλος θεραπείας επαναλαμβάνεται κατά κανόνα κάθε 3 εβδομάδες.

Για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, το Topotecan Eagle χορηγείται σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, το οποίο ονομάζεται σισπλατίνη. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη σισπλατίνη, συμβουλευθείτε το σχετικό φύλλο οδηγιών χρήσης.

Η εμπειρία από τη χορήγηση του Topotecan Eagle σε παιδιά είναι περιορισμένη και για τον λόγο αυτό δεν συνιστάται η χορήγησή του σε παιδιά.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

Πώς παρασκευάζεται το Topotecan Eagle

Το Topotecan Eagle διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η συγκέντρωση της τοποτεκάνης είναι υψηλότερη (3 mg/ml) από ό,τι σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης. Το πυκνό διάλυμα πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση.

Πώς χορηγείται το Topotecan Eagle

Το Topotecan Eagle χορηγείται συνήθως από γιατρό ή νοσηλευτή:

- με στάγδην έγχυση επί 30 λεπτά
- συνήθως στον βραχίονα.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η εξής:

- πολύ συχνές εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες
- συχνές εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 100
- όχι συχνές εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1,000
- σπάνιες εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 10.000
- πολύ σπάνιες εμφανίζονται σε λιγότερους από 1 χρήστη στους 10.000
- άγνωστες η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί βάσει των διαθέσιμων δεδομένων.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική περίθαλψη:

- **Λοιμώξεις** (πολύ συχνές) – οφείλονται στο γεγονός ότι το Topotecan Eagle μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να καταπολεμάτε λοιμώξεις. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:
 - πυρετό
 - αιφνίδια επιδείνωση της κατάστασης της υγείας σας
 - πονόλαιμο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
 - σοβαρό στομάχι πόνο, πυρετό και ενδεχομένως διάρροια (σπανίως αιματηρή) – τα συμπτώματα αυτά μπορούν να αποτελούν ενδείξεις φλεγμονής στο έντερο (ουδετεροπενική κολίτιδα).
- **Φλεγμονή των πνευμόνων** (σπάνια), με συμπτώματα όπως:
 - δύσκολία στην αναπνοή
 - βήχα
 - πυρετό.

Διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής πνευμονοπάθειας (διάμεση πνευμονική νόσος) εάν έχετε προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια, έχετε κάνει ακτινοβολία στους πνεύμονες ή έχετε πάρει στο παρελθόν φάρμακα που προκάλεσαν βλάβη στους πνεύμονες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορούν να παρατηρηθούν είναι:

Πολύ συχνές

- γενικό αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης, πιθανώς λόγω μείωσης του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας (αναιμία). Σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να χρειάζεται μετάγγιση αίματος.

- ασυνήθεις εκχυμώσεις ή αιμορραγία, ενίοτε σοβαρής μορφής, λόγω μείωσης του αριθμού των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη του αίματος (αιμοπετάλια).
- μη φυσιολογικές χαμηλές τιμές λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία), οι οποίες ενδέχεται να συνοδεύονται από πυρετό και ενδείξεις λοίμωξης (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- απώλεια βάρους και όρεξης, αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, διάρροια, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα
- φλεγμονή και άφθες του στόματος, του φάρυγγα, της γλώσσας ή των ούλων (βλεννογονίτιδα)
- υψηλή θερμοκρασία σώματος (πυρετός)
- λοιμώξεις
- τριχόπτωση.

Συχνές

- ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένου του εξανθήματος)
- κιτρίνισμα του δέρματος (ίκτερος) λόγω ηπατικών προβλημάτων
- φαγούρα (κνησμός)
- σοβαρή λοίμωξη (σηψαιμία)
- αδιαθεσία.

Σπάνιες

- σοβαρές αλλεργικές (αναφυλακτικές) αντιδράσεις που προκαλούν οίδημα των χειλιών, του προσώπου ή του λαιμού με αποτέλεσμα σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή, δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση, αναφυλακτικό σοκ (σοβαρή μείωση της αρτηριακής πίεσης, ωχρότητα, ταραχή, αδύναμος σφυγμός, μειωμένο επίπεδο συνείδησης)
- αιφνίδιο οίδημα του δέρματος και των βλεννογόνων (π.χ. στον φάρυγγα ή στη γλώσσα) λόγω συσσώρευσης υγρών (αγγειοοίδημα)
- κνησμώδες εξάνθημα (ή κνίδωση).

Πολύ σπάνιες

- ήπιος πόνος και φλεγμονή στο σημείο της ένεσης που προκαλείται από τυχαία χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος στον περιβάλλοντα ιστό (εξαγγείωση), π.χ. λόγω διαρροής.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια γίνει σοβαρή ή εάν παρατηρήσετε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ενδέχεται να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω του άλλου φαρμάκου (σισπλατίνη) που θα σας χορηγηθεί σε συνδυασμό με Topotecan Eagle.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ ΤΟΠΟΤΕCΑΝ ΕΑΓΛΕ

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Μην χρησιμοποιείτε το Topotecan Eagle μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

Αραιωθέν διάλυμα

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Σε αντίθετη περίπτωση, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κατά κανόνα να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 20°C - 25°C σε φωτεινό περιβάλλον.

Μην χρησιμοποιείτε το Topotecan Eagle εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πλέον πρέπει να απορρίπτονται από τον γιατρό σας. Τα μέτρα αυτά συμβάλλουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Topotecan Eagle

- Η δραστική ουσία είναι η τοποτεκάνη.
- Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 3 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικής). Κάθε φιαλίδιο του 1 ml εφάπαξ δόσης περιέχει 3 mg τοποτεκάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH) και ύδαρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Topotecan Eagle και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Το Topotecan Eagle είναι διαυγές κίτρινο έως πορτοκαλί υγρό εντός άχρωμου γυάλινου φιαλιδίου με πόμα από βουτυλιωμένο παράγωγο καουτσούκ, πόμα αλουμινίου με μπλε αποσπώμενο καπάκι και με κίτρινο δακτύλιο λαιμού.
- Το Topotecan Eagle διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Ηνωμένο Βασίλειο

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

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

Οι ακόλουθες πληροφορίες απευθύνονται αποκλειστικά σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες για την αραιώση, φύλαξη και απόρριψη του Topotecan Eagle

Γενικές προφυλάξεις

Δεδομένου ότι η συγκέντρωση τοποτεκάνης στο Topotecan Eagle διαφέρει από τη συγκέντρωση σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης, πριν από τη χορήγηση στον ασθενή πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την κατάλληλη αραιώση έως ότου επιτευχθεί η προβλεπόμενη δόση.

Πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων:

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί στην ανασύσταση του φαρμάκου.
- Δε θα πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους από το προσωπικό να δουλεύουν με αυτό το φάρμακο.
- Το προσωπικό που αναλαμβάνει την ανασύσταση αυτού του φαρμάκου θα πρέπει να φοράει προστατευτική ενδυμασία, όπως μάσκα, χοντρά γυαλιά και γάντια.
- 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.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, θα πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με μεγάλες ποσότητες νερού.

Οδηγίες αραιώσης

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην συγκέντρωση, διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.
--

Το πυκνό διάλυμα Topotecan Eagle έχει διαυγές κίτρινο έως πορτοκαλί χρώμα και περιέχει 3 mg/ml τοποτεκάνης, συγκέντρωση μεγαλύτερη από αυτήν που περιέχεται σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης προς ενδοφλέβια έγχυση.

Ο χρήστης καλείται να αναφέρει τυχόν παράγοντες στη φαρμακευτική αγωγή.

Ως πηγή αναφοράς πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι πίνακες δοσολογίας:

Οδηγίες παρασκευής για ενδοφλέβια χορήγηση στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Για τη συνιστώμενη δόση «1,5 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «1,25 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «1,0 mg/m ² »	
	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

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

Οδηγίες παρασκευής για ενδοφλέβια χορήγηση στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Για τη συνιστώμενη δόση «0,75 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «0,60 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «0,45 mg/m ² »	
	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Η περαιτέρω αραίωση του Topotecan Eagle πρέπει να πραγματοποιείται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 % κατ' όγκο) είτε με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 % κατ' όγκο), για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης τοποτεκάνης μεταξύ 25 µg/ml και 50 µg/ml στο διάλυμα προς έγχυση στον ασθενή. Η αραίωση πρέπει να πραγματοποιείται υπό αυστηρά άσηπτες συνθήκες (π.χ. σε πάγκο LAF).

Φύλαξη του αραιωμένου διαλύματος

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Σε αντίθετη περίπτωση, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κατά κανόνα να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 20°C - 25°C σε φωτεινό περιβάλλον.

Απόρριψη

Το Topotecan Eagle 3 mg/1 ml προορίζεται μόνο για μία χρήση. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

τοποτεκάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.

Εάν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια γίνει σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Topotecan Eagle και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Topotecan Eagle
3. Πώς να πάρετε το Topotecan Eagle
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Topotecan Eagle
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ TOPOTECAN EAGLE ΚΑΙ ΠΩΣ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το φάρμακό σας ονομάζεται Topotecan Eagle 15 mg/5 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στο παρόν φυλλάδιο ονομάζεται Topotecan Eagle).

Το Topotecan Eagle βοηθάει στην καταστροφή καρκινικών κυττάρων. Είναι ένα είδος χημειοθεραπείας.

Το Topotecan Eagle χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα που έχει υποτροπιάσει μετά από χημειοθεραπεία.
- προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου, όταν η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία δεν είναι δυνατές. Σε αυτήν την περίπτωση το Topotecan Eagle συνδυάζεται με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται τοπλατίνη.

Ο γιατρός θα αποφασίσει μαζί σας εάν η θεραπεία με Topotecan Eagle είναι καλύτερη από τη συνέχιση της τοπικής χημειοθεραπείας.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ TOPOTECAN EAGLE

Μην πάρετε το Topotecan Eagle:

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τοποτεκάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Topotecan Eagle το οποίο αναφέρεται στην παράγραφο 6.
- σε περίπτωση που θηλάζετε. Πρέπει να σταματήσετε τον θηλασμό πριν από την έναρξη θεραπείας με Topotecan Eagle.
- σε περίπτωση που ο αριθμός των κυττάρων του αίματος σας είναι πολύ χαμηλός. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει τη σχετική εξέταση.

Μην χρησιμοποιείτε το Topotecan Eagle εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω περιπτώσεις ισχύει για εσάς. Εάν δεν είστε βέβαιοι, πριν από τη χρήση του φαρμάκου επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Topotecan Eagle

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας πριν από τη χρήση του φαρμάκου:

- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με τα νεφρά σας. Η δόση του Topotecan Eagle ίσως να πρέπει να ρυθμιστεί. Η χορήγηση του Topotecan Eagle δεν συνιστάται εάν αντιμετωπίζετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα.
- εάν αντιμετωπίζετε ηπατικά προβλήματα. Η δόση του Topotecan Eagle ίσως να πρέπει να ρυθμιστεί. Η χορήγηση του Topotecan Eagle δεν συνιστάται εάν αντιμετωπίζετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα στους πνεύμονες ή εάν έχετε ιστορικό πνευμονοπάθειας λόγω της λήψης άλλων φαρμάκων ή ακτινοβολίας, διότι στις περιπτώσεις αυτές είναι πιθανότερο να εμφανίσετε σοβαρά προβλήματα στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονική νόσο) κατά τη λήψη του Topotecan Eagle.
- εάν εμφανίζετε ασυνήθιστο μελάνιασμα ή αιμορραγία.
- εάν αισθάνεστε έντονη αδιαθεσία.

Εάν οποιαδήποτε από τις παραπάνω περιπτώσεις ισχύει για εσάς (ή δεν είστε βέβαιοι) πριν από τη χρήση του Topotecan Eagle επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

Λήψη άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, περιλαμβανομένων φαρμάκων που πήρατε χωρίς συνταγή και φαρμάκων φυτικής προέλευσης, διότι το Topotecan Eagle μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων, όπως και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Topotecan Eagle.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

- Το Topotecan Eagle δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο. Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας εάν είστε ή νομίζετε ότι είστε έγκυος.
- Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη προκειμένου να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Οι άνδρες που λαμβάνουν Topotecan Eagle και επιθυμούν να γίνουν πατέρες πρέπει να συμβουλευτούν το γιατρό τους για οικογενειακό προγραμματισμό.
- Μην θηλάζετε κατά τη λήψη του Topotecan Eagle.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Topotecan Eagle μπορεί να σας κάνει να νιώθετε κουρασμένοι ή αδύναμοι. Εάν νιώθετε κούραση ή αδυναμία μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ TOPOTECAN EAGLE

Τι ποσότητα θα σας χορηγηθεί

Η δόση Topotecan Eagle εξαρτάται από:

- την πάθηση για την οποία χορηγείται
- την επιφάνεια του σώματος (μετρημένη σε τετραγωνικά μέτρα ή m²)
- τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που κάνατε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- το πόσο καλά αποκρίνεται ο οργανισμός σας στη θεραπεία.

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

- Η συνήθης δόση είναι 1,5 mg φαρμάκου ανά τετραγωνικό μέτρο σώματος.
- Χορηγείται μία φορά την ημέρα επί 5 ημέρες.
- Ο συγκεκριμένος κύκλος θεραπείας επαναλαμβάνεται κατά κανόνα κάθε 3 εβδομάδες.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

- Η συνήθης δόση είναι 0,75 mg φαρμάκου ανά τετραγωνικό μέτρο σώματος.
- Χορηγείται μία φορά την ημέρα επί 3 ημέρες.

- Ο συγκεκριμένος κύκλος θεραπείας επαναλαμβάνεται κατά κανόνα κάθε 3 εβδομάδες.

Για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας το Topotecan Eagle χορηγείται σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, το οποίο ονομάζεται σισπλατίνη. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη σισπλατίνη, συμβουλευθείτε το σχετικό φύλλο οδηγιών χρήσης.

Η εμπειρία από τη χορήγηση του Topotecan Eagle σε παιδιά είναι περιορισμένη και για τον λόγο αυτό δεν συνιστάται η χορήγησή του σε παιδιά.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

Πώς παρασκευάζεται το Topotecan Eagle

Το Topotecan Eagle διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η συγκέντρωση της τοποτεκάνης είναι υψηλότερη (3 mg/ml) από ό,τι σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης. Το πυκνό διάλυμα πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση.

Πώς χορηγείται το Topotecan Eagle

Το Topotecan Eagle χορηγείται συνήθως από γιατρό ή νοσηλευτή:

- με στάγδην έγχυση επί 30 λεπτά
- συνήθως στον βραχίονα.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η εξής:

- πολύ συχνές εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες
- συχνές εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 100
- όχι συχνές εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 1,000
- σπάνιες εμφανίζονται σε 1 έως 10 χρήστες στους 10.000
- πολύ σπάνιες εμφανίζονται σε λιγότερους από 1 χρήστη στους 10.000
- άγνωστες η συχνότητά δεν μπορεί να εκτιμηθεί βάσει των διαθέσιμων δεδομένων.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική περίθαλψη:

- **Λοιμώξεις (πολύ συχνές)** – οφείλονται στο γεγονός ότι το Topotecan Eagle μπορεί να μειώσει την ικανότητά σας να καταπολεμάτε λοιμώξεις. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:
 - πυρετό
 - αιμοίδια επιδείνωση της κατάστασης της υγείας σας
 - πονόλαιμο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
 - σοβαρό στομαχικό πόνο, πυρετό και ενδεχομένως διάρροια (σπανίως αιματηρή) – τα συμπτώματα αυτά μπορούν να αποτελούν ενδείξεις φλεγμονής στο έντερο (ουδετεροπενική κολίτιδα).
- **Φλεγμονή των πνευμόνων (σπάνια)**, με συμπτώματα όπως:
 - δυσκολία στην αναπνοή
 - βήχα
 - πυρετό.

Διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής πνευμονοπάθειας (διάμεση πνευμονική νόσος) εάν έχετε προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια, έχετε κάνει ακτινοβολία στους πνεύμονες ή έχετε πάρει στο παρελθόν φάρμακα που προκάλεσαν βλάβη στους πνεύμονες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να είναι:

Πολύ συχνές

- γενικό αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης, πιθανώς λόγω μείωσης του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας (αναιμία). Σε ορισμένες περιπτώσεις ενδέχεται να χρειάζεται μετάγγιση αίματος.
- ασυνήθεις εκχυμώσεις ή αιμορραγία, ενίοτε σοβαρής μορφής, λόγω μείωσης του αριθμού των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη του αίματος (αιμοπετάλια).
- μη φυσιολογικές χαμηλές τιμές λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία), οι οποίες ενδέχεται να συνοδεύονται από πυρετό και ενδείξεις λοίμωξης (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- απώλεια βάρους και όρεξης, αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας
- αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, διάρροια, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα
- φλεγμονή και άφθες του στόματος, του φάρυγγα, της γλώσσας ή των ούλων (βλεννογονίτιδα)
- υψηλή θερμοκρασία σώματος (πυρετός)
- λοιμώξεις
- τριχόπτωση.

Συχνές

- ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένου του εξανθήματος)
- κιτρίνισμα του δέρματος (ίκτερος) λόγω ηπατικών προβλημάτων
- φαγούρα (κνησμός)
- σοβαρή λοίμωξη (σηψαιμία)
- αδιαθεσία.

Σπάνιες

- σοβαρές αλλεργικές (αναφυλακτικές) αντιδράσεις που προκαλούν οίδημα των χειλιών, του προσώπου ή του λαιμού με αποτέλεσμα σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή, δερματικό εξάνθημα ή κνίδωση, αναφυλακτικό σοκ (σοβαρή μείωση της αρτηριακής πίεσης, ωχρότητα, ταραχή, αδύναμος σφυγμός, μειωμένο επίπεδο συνείδησης)
- αιφνίδιο οίδημα του δέρματος και των βλεννογόνων (π.χ. στον φάρυγγα ή στη γλώσσα) λόγω συσσώρευσης υγρών (αγγειοοίδημα)
- κνησμώδεις εξάνθημα (ή κνίδωση).

Πολύ σπάνιες

- ήπιος πόνος και φλεγμονή στο σημείο της ένεσης που προκαλείται από τυχαία χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος στον περιβάλλοντα ιστό (εξαγγείωση), π.χ. λόγω διαρροής.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια γίνει σοβαρή ή εάν παρατηρήσετε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στο παρόν φύλλο οδηγιών.

Εάν λαμβάνετε θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ενδέχεται να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω του άλλου φαρμάκου (σισπλατίνη) που θα σας χορηγηθεί σε συνδυασμό με Topotecan Eagle.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ TOPOTECAN EAGLE

Φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Μην χρησιμοποιείτε το Topotecan Eagle μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του αναγραφόμενου μήνα.

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

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

Φιαλίδια μετά το πρώτο άνοιγμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για χρονικό διάστημα 14 ημερών σε θερμοκρασία 20°C - 25°C, όταν το προϊόν φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται μετά το πρώτο άνοιγμα για χρονικό διάστημα 14 ημερών κατά το μέγιστο σε θερμοκρασία 20°C - 25°C. Διαφορετικοί χρόνοι και διαφορετικές συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Αραιωθέν διάλυμα

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Σε αντίθετη περίπτωση, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κατά κανόνα να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 20°C - 25°C σε φωτεινό περιβάλλον.

Μην χρησιμοποιείτε το Topotecan Eagle εάν παρατηρήσετε ορατά σωματίδια ή εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πλέον πρέπει να απορρίπτονται από τον γιατρό σας. Τα μέτρα αυτά συμβάλλουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Topotecan Eagle

- Η δραστική ουσία είναι η τοποτεκάνη.
- Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 3 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικής). Κάθε φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων των 5 ml περιέχει 15 mg τοποτεκάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: υδροχλωρικό οξύ (HCl) (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Topotecan Eagle και περιεχόμενο της συσκευασίας

- Το Topotecan Eagle είναι διαυγές κίτρινο έως πορτοκαλί υγρό εντός άχρωμου γυάλινου φιαλιδίου με πώμα από βουτυλικό μένο παράγωγο καουτσούκ, πώμα αλουμινίου με κίτρινο αποσπώμενο καπάκι και με κίτρινο δακτύλιο λαιμού.
- Το Topotecan Eagle διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks SL7 1NT
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

M. WDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED
Unit 22, Quest Park
Wheatley Hall Road
Doncaster, DN2 4LT
Ηνωμένο Βασίλειο

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις

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

Οι ακόλουθες πληροφορίες απευθύνονται αποκλειστικά σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες για την αραιώση, φύλαξη και απόρριψη του Topotecan Eagle

Γενικές προφυλάξεις

Δεδομένου ότι η συγκέντρωση τοποτεκάνης στο Topotecan Eagle διαφέρει από τη συγκέντρωση σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης, πριν από τη χορήγηση στον ασθενή πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για την κατάλληλη αραιώση έως ότου επιτευχθεί η προβλεπόμενη δόση.

Πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων:

- Το προσωπικό πρέπει να εκπαιδευθεί στην ανασύσταση του φαρμάκου.
- Δεν πρέπει να επιτρέπεται σε εγκύους του προσωπικού να εργάζονται με αυτό το φάρμακο.
- Το προσωπικό που αναλαμβάνει την ανασύσταση αυτού του φαρμάκου πρέπει να φοράει προστατευτική ενδυμασία, όπως μάσκα, χοντρά γυαλιά και γάντια.
- Όλα τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους για απορρίμματα υψηλού κινδύνου και να αποτεφρώνονται σε υψηλή θερμοκρασία.
- Τα υγρά απορρίμματα πρέπει να ξεπλένονται με άφθονο νερό.
- Σε περίπτωση που το φάρμακο έρθει τυχαία σε επαφή με το δέρμα ή τα μάτια, πρέπει το σημείο επαφής να ξεπλυθεί αμέσως με άφθονο νερό.

Οδηγίες αραιώσης

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην συγκέντρωση, διότι υπάρχει ενδεχόμενο απειλητικής για τη ζωή υπερδοσολογίας.
--

Το πυκνό διάλυμα Topotecan Eagle έχει διαυγές ελαφρύ έως πορτοκαλί χρώμα και περιέχει 3 mg/ml τοποτεκάνης, ήτοι συγκέντρωση μεγαλύτερη από αυτήν που περιέχεται σε άλλα προϊόντα τοποτεκάνης προς ενδοφλέβια έγχυση.

Ο χρήστης καλείται να αναφέρει τυχόν παράγοντες στη φαρμακευτική αγωγή.

Ως πηγή αναφοράς πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι πίνακες δοσολογίας:

Οδηγίες παρασκευής για ενδοφλέβια χορήγηση στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Για τη συνιστώμενη δόση «1,5 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «1,25 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «1,0 mg/m ² »	
	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)
1	0,50	1,50	0,42	1,26	0,33	0,99
1,1	0,55	1,65	0,46	1,38	0,37	1,11
1,2	0,60	1,80	0,50	1,50	0,40	1,20
1,3	0,65	1,95	0,54	1,62	0,43	1,29
1,4	0,70	2,10	0,58	1,74	0,47	1,41
1,5	0,75	2,25	0,63	1,89	0,50	1,50
1,6	0,80	2,40	0,67	2,01	0,53	1,59
1,7	0,85	2,55	0,71	2,13	0,57	1,71
1,8	0,90	2,70	0,75	2,25	0,60	1,80
1,9	0,95	2,85	0,79	2,37	0,63	1,89
2	1,00	3,00	0,83	2,49	0,67	2,01
2,1	1,05	3,15	0,88	2,64	0,70	2,10
2,2	1,10	3,30	0,92	2,76	0,73	2,19
2,3	1,15	3,45	0,96	2,88	0,77	2,31
2,4	1,20	3,60	1,00	3,00	0,80	2,40
2,5	1,25	3,75	1,04	3,12	0,83	2,49

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

Οδηγίες παρασκευής για ενδοφλέβια χορήγηση στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Επιφάνεια σώματος (m ²)	Για τη συνιστώμενη δόση «0,75 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «0,60 mg/m ² »		Για μειωμένη δόση «0,45 mg/m ² »	
	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)	Απαιτούμενος όγκος διαλύματος (ml)	Συνολική δόση (mg)
1	0,25	0,75	0,20	0,60	0,15	0,45
1,1	0,28	0,84	0,22	0,66	0,17	0,51
1,2	0,30	0,90	0,24	0,72	0,18	0,54
1,3	0,33	0,99	0,26	0,78	0,20	0,60
1,4	0,35	1,05	0,28	0,84	0,21	0,63
1,5	0,38	1,14	0,30	0,90	0,23	0,69
1,6	0,40	1,20	0,32	0,96	0,24	0,72
1,7	0,43	1,29	0,34	1,02	0,26	0,78
1,8	0,45	1,35	0,36	1,08	0,27	0,81
1,9	0,48	1,44	0,38	1,14	0,29	0,87
2	0,50	1,50	0,40	1,20	0,30	0,90
2,1	0,53	1,59	0,42	1,26	0,32	0,96
2,2	0,55	1,65	0,44	1,32	0,33	0,99
2,3	0,58	1,74	0,46	1,38	0,35	1,05
2,4	0,60	1,80	0,48	1,44	0,36	1,08
2,5	0,63	1,89	0,50	1,50	0,38	1,14

Η περαιτέρω αραίωση του Topotecan Eagle πρέπει να πραγματοποιείται είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 % κατ' όγκο) είτε με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5 % κατ' όγκο) για την επίτευξη τελικής συγκέντρωσης τοποτεκάνης μεταξύ 25 µg/ml και 50 µg/ml στο διάλυμα προς έγχυση στον ασθενή. Η αραίωση πρέπει να πραγματοποιείται υπό αυστηρά άσηπτες συνθήκες (π.χ. σε πάγκο LAF).

Φύλαξη του αραιωμένου διαλύματος

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Σε αντίθετη περίπτωση, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κατά κανόνα να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 20°C - 25°C σε φωτεινό περιβάλλον.

Φιαλίδια μετά το πρώτο άνοιγμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για χρονικό διάστημα 14 ημερών σε θερμοκρασία 20°C - 25°C, όταν το προϊόν φυλάσσεται στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται μετά το πρώτο άνοιγμα για χρονικό διάστημα 14 ημερών κατά το μέγιστο σε θερμοκρασία 20°C - 25°C. Διαφορετικοί χρόνοι και διαφορετικές συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Απορρίψη

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.