

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).

Κάθε φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 4 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές διάλυμα με κίτρινο προς κίτρινο-πράσινο χρώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η μονοθεραπεία με τοποτεκάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ασθενών με μεταστατικό καρκίνο της ωοθήκης κατόπιν αποτυχίας της θεραπείας πρώτης εκλογής ή μεταγενέστερης θεραπείας.
- ασθενών με υποτροπή μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC) για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με το σχήμα πρώτης γραμμής δεν θεωρείται κατάλληλη (βλ. παράγραφο 5.1).

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

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

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

Καρκίνος των ωοθηκών και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη δόση τοποτεκάνης είναι 1,5 mg/m² επιφάνειας σώματος ανά ημέρα, χορηγούμενο με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας άνω των 30 λεπτών ημερησίως, επί πέντε διαδοχικές ημέρες, με

μεσοδιάστημα τριών εβδομάδων μεταξύ της έναρξης κάθε κύκλου. Εάν η θεραπευτική αγωγή είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να συνεχισθεί μέχρι την εξέλιξη της νόσου (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Επόμενες δόσεις

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

Καθιερωμένη ογκολογική πρακτική για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας είναι είτε η χορήγηση τοποτεκάνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. 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 ασθενείς των οποίων η θεραπεία καθυστέρησε λόγω ουδετεροπενίας, η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ έως $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ (ή ακολούθως μείωση της δόσης στο $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ημερισίως}$, 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 μελέτες, η τοποτεκάνη διεκόπτετο εάν η δόση είχε μειωθεί σε $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ και απαιτείτο περαιτέρω μείωση της δόσης για τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Καρκίνωμα του τραχήλου

Αρχική δόση

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

Επόμενες δόσεις

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

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

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

Οι δόσεις πρέπει αρχικά να μειωθούν εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων πέφτει κάτω από $25 \times 10^9/L$.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Μονοθεραπεία (καρκίνος των ωοθηκών και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα):

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

Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Η συνιστώμενη δόση μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ

20 και 39 ml/min είναι 0,75 mg/m²/ημέρα για πέντε συνεχόμενες ημέρες.

Συνδυασμένη θεραπεία (καρκίνος του τραχήλου):

Σε κλινικές μελέτες με συνδυασμό τοποτεκάνης και σισπλατίνης για τη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου, η αγωγή άρχισε μόνο σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού μικρότερη ή ίση του 1,5 mg/dl. Εάν, κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας τοποτεκάνης/σισπλατίνης, η κρεατινίνη ορού υπερβεί τα 1,5 mg/dl., συνιστάται η αναφορά στις ολοκληρωμένες συνταγογραφικές πληροφορίες για βοήθεια ως προς την μείωση της δόσης/συνέχιση της σισπλατίνης. Εάν διακοπεί η σισπλατίνη, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με συνέχιση της μονοθεραπείας με τοποτεκάνη σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη 1,5 mg/m²/ημέρα για πέντε μέρες κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση της τοποτεκάνης. Εντούτοις τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη σύσταση δοσολογίας για αυτή την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4)

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Τρόπος χορήγησης

Η τοποτεκάνη πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί περαιτέρω πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

- Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τα έκδοχα.
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, πριν από την έναρξη του πρώτου κύκλου, γεγονός που καταμαρτυρείται από τιμή εκκίνησης πριν τη θεραπεία του αριθμού ουδετερόφιλων, <1, x 10⁹/l και/ή του αριθμού των αιμοπεταλίων <100 x 10⁹/l.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Όπως ισχύει 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 (βλ. παράγραφο 4.8).

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

Η τοποτεκάνη έχει συσχετισθεί με αναφορές για διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΝ), ορισμένες από τις οποίες υπήρξαν θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8). Υποκείμενοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ιστορικό ΔΠΝ, ίνωση, καρκίνο του πνεύμονα, θωρακική έκθεση σε ακτινοβολία και χρήση πνευμονοτοξικών ουσιών 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 θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί νέα διάγνωση ΔΠΝ.

Η τοποτεκάνη σε μονοθεραπεία και ο συνδυασμός τοποτεκάνης με σισπλατίνη συσχετίζονται συχνά με κλινικά σχετική θρομβοκυττοπενία. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν συνταγογραφείται το Topotecan Hospira, π.χ. αν εξετάζεται το ενδεχόμενο εισαγωγής στη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας όγκων.

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

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη χρήση της τοποτεκάνης σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <20 ml/min) ή με βαριά ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη ορού ≥ 10 mg/dl), που οφείλεται σε κίρρωση. Η χρήση της τοποτεκάνης σε αυτές τις ομάδες ασθενών δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού μεταξύ 1,5 και 10 mg/dl) χορηγήθηκε ενδοφλέβια τοποτεκάνη 1,5 mg/m²/ημέρα για πέντε ημέρες, κάθε τρεις εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση της κάθαρσης της τοποτεκάνης. Ωστόσο, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα διαθέσιμα για να επιτρέψουν τη δοσολογική σύσταση σε αυτήν την ομάδα ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Πληροφορίες εκδόχου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Ωστόσο, εάν ένα διάλυμα κοινού άλατος (0,9% w/v διάλυμα χλωριούχου νατρίου) χρησιμοποιείται για την αραίωση του Topotecan Hospira πριν από τη χορήγηση, τότε η δόση του λαμβανόμενου νατρίου θα είναι υψηλότερη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Όταν χορηγήθηκε τοποτεκάνη (0,75 mg/m²/ημέρα για 5 συνεχόμενες ημέρες) και σισπλατίνη (60 mg/m²/ημέρα την ημέρα 1) σε 13 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, παρατηρήθηκε μία μικρή αύξηση του AUC (12%, n = 9) και στη C_{max} (23%, n = 11) την ημέρα 5. Η αύξηση αυτή θεωρείται απίθανο να έχει κλινική σημασία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Σε προκλινικές μελέτες έχει καταδειχθεί, ότι η τοποτεκάνη προκαλεί εμβρυϊκή θνησιμότητα και δυσπλασίες (βλ. παράγραφο 5.3). Όπως με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, η τοποτεκάνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και επομένως οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμβουλευούνται να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοποτεκάνη.

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης ενώ λαμβάνουν θεραπεία με τοποτεκάνη και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Συνιστάται στους άντρες να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να μην τεκνοποιήσουν ενώ λαμβάνουν τοποτεκάνη και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια μελετών για τον καθορισμό της δόσης, που περιελάμβαναν 523 ασθενείς με 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 ασφάλειας της τοποτεκάνης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε κλινικές μελέτες καρκίνου του τραχήλου είναι σύμφωνο με αυτό που παρατηρήθηκε με τη μονοθεραπεία τοποτεκάνης. Η συνολική αιματολογική τοξικότητα είναι χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη σε συνδυασμό με σισπλατίνη, συγκριτικά με τη 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 συμβουλευονται οι συνταγογραφικές πληροφορίες της σισπλατίνης για τον πλήρη κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χρήση της σισπλατίνης.

Τα ολοκληρωμένα δεδομένα ασφαλείας για τη μονοθεραπεία με τοποτεκάνη παρουσιάζονται παρακάτω:

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

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

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Λοίμωξη
Συχνές	Σήψη ¹
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία (βλέπε Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος), θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, λευκοπενία
Συχνές	Πανκυτταροπενία
Μη γνωστές	Σοβαρή αιμορραγία (σχετιζόμενη με θρομβοκυτταροπενία)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	Αντίδραση υπερευαισθησίας περιλαμβανομένου του εξανθήματος
Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, ορτικάρια
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές	Ανορεξία (η οποία μπορεί να είναι σοβαρή)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Σπάνιες	Διάμεση πνευμονοπάθεια (ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές	Ναυτία, έμετος και διάρροια (τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά), δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος ² , βλεννογονίτιδα
Μη γνωστές	Γαστρεντερική διάτρηση
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Αλωπεκία
Συχνές	Κνησμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία, εξασθένιση, κόπωση
Συχνές	Κακουχία
Πολύ σπάνιες	Εξαγγείωση ³
Μη γνωστε	Φλεγμονή των βλεννογόνων
¹ Θάνατοι που οφείλονται σε σήψη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν τοποτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.4).	
² Η ουδετεροπενική κολίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου ουδετεροπενικής κολίτιδας, έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται ως επιπλοκή της προκαλούμενης από τοποτεκάνη ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).	
³ Οι αντιδράσεις ήταν ήπιες και γενικά δεν απαιτούσαν ειδική θεραπεία.	

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

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

Αιματολογικές

Ουδετεροπενία

Σοβαρή (αριθμός ουδετερόφιλων $< 0,5 \times 10^9/l$) κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου στο 55% των ασθενών, με διάρκεια $\geq$ των επτά ημερών στο 20%, και συνολικά στο 77% των ασθενών (39% των κύκλων χορήγησης). Σε συνδυασμό με σοβαρή ουδετεροπενία, πυρετός ή λοίμωξη εμφανίστηκε στο 16% των ασθενών κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και συνολικά στο 23% των ασθενών (6% των κύκλων χορήγησης). Ο 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβοκυτταροπενία

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

Αναιμία

Μέτρια έως σοβαρή ($Hb \leq 8,0$ g/dl) στο 37% των ασθενών (στο 14% των κύκλων χορήγησης). Μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων χορηγήθηκαν στο 52% των ασθενών (στο 21% των κύκλων χορήγησης).

Μη Αιματολογικές

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

Ήπιο κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών.

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

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

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V

4.9 Υπερδοσολογία

Υπερδοσολογία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη (έως 10 φορές τη συνιστώμενη δόση) και καψάκια τοποτεκάνης (έως 5 φορές τη συνιστώμενη δόση). Τα σημεία και τα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν μετά από υπερδοσολογία ήταν σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την τοποτεκάνη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι πρωταρχικές επιπλοκές της λήψης υπερβολικής δόσης είναι μυελοκαταστολή και βλεννογονίτιδα. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα ηπατικά ένζυμα με υπερδοσολογία με ενδοφλέβια τοποτεκάνη.

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για περιπτώσεις υπερδοσολογίας από τοποτεκάνη. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι όπως ενδείκνυται κλινικά ή όπως συνιστάται από τα εθνικά κέντρα δηλητηριάσεων, όπου αυτά είναι διαθέσιμα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υποτροπή του καρκίνου των ωοθηκών

Σε μια συγκριτική μελέτη της τοποτεκάνης και της πακλιταξέλης σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών που είχαν αντιμετωπισθεί προηγουμένως με χημειοθεραπεία βασισμένη στο λευκόχρυσο (n = 112 και 114, αντίστοιχα), το ποσοστό ανταπόκρισης (95% CI) ήταν 20,5% (13%, 28%) έναντι 14% (8%, 20%) και ο μέσος χρόνος για εξέλιξη της νόσου ήταν 19 εβδομάδες έναντι 15 εβδομάδων (λόγος κινδύνου 0,7 [0,6, 1,0]), για την τοποτεκάνη και την πακλιταξέλη αντίστοιχα. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 62 εβδομάδες για την τοποτεκάνη έναντι 53 εβδομάδων για την πακλιταξέλη (λόγος κινδύνου 0,9 [0,6, 1,3]).

Το ποσοστό ανταπόκρισης σε ολόκληρο το πρόγραμμα ωοθηκικού καρκίνου (n = 392, όλες οι ασθενείς είχαν προηγουμένως αντιμετωπισθεί με σισπλατίνη ή σισπλατίνη και πακλιταξέλη) ήταν 16%. Σε κλινικές μελέτες, ο μέσος χρόνος ανταπόκρισης ήταν 7,6- 11,6 εβδομάδες. Σε ασθενείς

ανθεκτικές στη θεραπεία ή με υποτροπή της νόσου εντός 3 μηνών από τη θεραπεία με σισπλατίνη (n = 186), το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 10%.

Αυτά τα δεδομένα θα πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με τη συνολική εικόνα ασφαλείας του φαρμάκου και ιδιαίτερα με τη σοβαρή τοξικότητα από το αιμοποιητικό (βλ. παράγραφο 4.8).

Επί των δεδομένων που ελήφθησαν από 523 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που υποτροπίασε, διεξήχθη μία συμπληρωματική αναδρομική ανάλυση. Συνολικά, παρατηρήθηκαν 87 πλήρεις και εν μέρει ανταποκρίσεις, από τις οποίες 13 παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των κύκλων 5 και 6, ενώ 3 εμφανίστηκαν μετά. Από τις ασθενείς που έλαβαν περισσότερους από 6 κύκλους θεραπείας, το 91% ολοκλήρωσαν τη μελέτη όπως όπως είχε σχεδιασθεί ή υποβλήθηκαν σε θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου, με μόνο το 3% αποχώρηση λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υποτροπή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC)

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 εξέλιξη της νόσου [TTP] από τη θεραπεία πρώτης γραμμής: 84 ημέρες για την τοποτεκάνη από το στόμα συν BSC, 90 ημέρες για την BSC μόνο) και για τους οποίους η επανάληψη της θεραπείας με ενδοφλέβια χημειοθεραπεία δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Στην ομάδα από του στόματος τοποτεκάνης και BSC υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά στη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα BSC μόνο (Log-rank p = 0,0104). Το μη διορθωμένο πηλίκο κινδύνου για την ομάδα της από του στόματος τοποτεκάνης και BSC έναντι της ομάδας BSC μόνο ήταν 0,64 (95% CI: 0,45, 0,90). Η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν από του στόματος τοποτεκάνη συν BSC ήταν 25,9 εβδομάδες (95% C.I. 18,3, 31,6) συγκριτικά με 13,9 εβδομάδες (95% C.I. 11,1, 18,6) για ασθενείς που έλαβαν BSC μόνο (p = 0,0104).

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

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

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

	Μελέτη 065		Μελέτη 396	
	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη	Από το στόμα τοποτεκάνη	Ενδοφλέβια τοποτεκάνη
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Μέση επιβίωση (εβδομάδες) (95% CI)	32,3 (26,3, 40,9)	25,1 (21,1, 33,0)	33,0 (29,1, 42,4)	35,0 (31,0, 37,1)
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 (IV) τοποτεκάνη με κυκλοφωσφamide, δοξορουβικίνη και βινκριστίνη (CAV) σε ασθενείς με υποτροπή ευαίσθητου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, ο συνολικός ρυθμός ανταπόκρισης ήταν 24,3% για την τοποτεκάνη συγκριτικά με 18,3% για την ομάδα CAV. Ο μέσος χρόνος εξέλιξης ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες (13,3 εβδομάδες και 12,3 εβδομάδες, αντίστοιχα). Η μέση επιβίωση για τις δύο ομάδες ήταν 25,0 και 24,7 αντίστοιχα. Ο λόγος κινδύνου ως προς την επιβίωση με τοποτεκάνη IV σχετικά με το CAV ήταν 1,04 (95% CI 0,78, 1,40).

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

Σε ένα πληθυσμό ασθενών με ανθεκτικό μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (αυτοί που δεν ανταποκρίθηκαν στην 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 κατάλληλα. Η τοποτεκάνη συν σισπλατίνη είχαν στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση σχετικά με τη μονοθεραπεία με σισπλατίνη μετά από τη ρύθμιση για προσωρινή ανάλυση (Λογαριθμική ταξινόμηση p = 0,033).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα μελέτης - Μελέτη GOG-0179

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

Μέση (95% CI)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,85 (0,59, 1,21)	

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Σε μία ανοικτή μελέτη που περιελάμβανε παιδιά (n = 108, ηλικίας: βρέφη έως 16 ετών) με υποτροπιάζοντες ή εξελισσόμενους 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 εξαρτώμενο από την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι τύποι των όγκων που περιελήφθησαν ήταν σάρκωμα Ewing/ όγκοι από αρχέγονα νευροεξωδερματικά κύτταρα, νευροβλάστωμα, οστεοβλάστωμα και ραβδομυοσάρκωμα. Αντικαρκινική δράση δείχθηκε κυρίως σε ασθενείς με νευροβλάστωμα. Οι τοξικές δράσεις της τοποτεκάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζοντες και ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους, ήταν παρόμοιες με αυτές που ιστορικά παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς. Σε αυτή τη μελέτη, σαράντα έξι (43%) ασθενείς έλαβαν G-CSF σε 192 (42,1%) σχήματα· εξήντα πέντε (60%) έλαβαν μεταγίσεις με ασκούς συμπτωμάτων ερυθρών αιμοσφαιρίων και πηνήντα (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

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση τοποτεκάνης σε δόσεις από 0,5 έως 1,5 mg/m², με 30-λεπτη 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 (SD 57) 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 αυξήθηκε σχεδόν κατ' αναλογία με την αύξηση της δόσης. Η συσσώρευση της τοποτεκάνης με επανειλημμένη ημερήσια δοσολογία είναι λίγη ή ανύπαρκτη και δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής στη φαρμακοκινητική μετά από πολλαπλές δόσεις. Προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό σύνδεσης της τοποτεκάνης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλό (35%) και η κατανομή μεταξύ των κυττάρων του αίματος και του πλάσματος αρκετά ομοιογενής.

Βιομετασχηματισμός

Η απέκκριση της τοποτεκάνης έχει διερευνηθεί μερικώς μόνο στον άνθρωπο. Μία σημαντική οδός κάθαρσης της τοποτεκάνης ήταν με υδρόλυση του δακτυλίου της λακτόνης για να σχηματιστεί 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, στο πλάσμα και τα κόπρανα. Η μέση αναλογία AUC μεταβολίτης:μητρικής ουσίας ήταν <10% τόσο για την ολική τοποτεκάνη όσο και για την τοποτεκάνη

λακτόνη. Ένας Ο-γλυκουρονικός μεταβολίτης της τοποτεκάνης και Ν-διμεθυλιωμένη τοποτεκάνη αναγνωρίστηκαν στα ούρα.

Αποβολή

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

Δεδομένα *in vitro*, όπου χρησιμοποιούνται ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα δείχνουν το σχηματισμό μικρών ποσοτήτων Ν-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]) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδιοί πληθυσμοί

Ηπατική ανεπάρκεια

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

Νεφρική ανεπάρκεια

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

Ηλικία/βάρος

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη, ένας αριθμός παραγόντων μεταξύ των οποίων 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 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 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

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

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

Η δυνητικότητα της τοποτεκάνης για καρκινογένεση δεν έχει μελετηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρυγικό οξύ (E334)
Υδροχλωρικό οξύ (E507) (για ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν από το άνοιγμα
3 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού, και στους 2 έως 8°C, με προστασία από το φως. Από μικροβιολογικής πλευράς, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 έως 8°C, εκτός εάν η ανασύσταση /αραίωση έχει πραγματοποιηθεί κάτω από ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό χάρτινο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης του αραιωμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Topotecan Hospira 4 mg/4 ml παρέχεται σε διάφανα φιαλίδια Τύπου I, κάθε ένα από τα οποία είναι σφραγισμένο με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο, επίωμα (κυάθιο) αλουμινίου και πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 ml πυκνού διαλύματος.

Το Topotecan Hospira είναι διαθέσιμο σε μεγέθη συσκευασίας 1 και 5 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Topotecan Hospira διατίθεται στη μορφή στείρου πυκνού διαλύματος που περιέχει 4 mg τοποτεκάνης σε 4 ml διαλύματος (1 mg/ml).

Τα παρεντερικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το Topotecan Hospira είναι ένα κίτρινο/κιτρινο-πράσινο διάλυμα. Σε περίπτωση που παρατηρηθούν ορατά σωματίδια, το προϊόν δεν θα πρέπει να χορηγείται.

Απαιτείται περαιτέρω αραίωση είτε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) είτε με ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%), έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να κυμαίνεται μεταξύ 25 και 50 μικρογραμμάρια/ml πριν από τη χορήγηση στον ασθενή.

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

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί στην ετοιμασία και την χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.
- 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. Εάν ο ερεθισμός επιμένει, ζητήστε τη συμβουλή γιατρού.
- Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/633/001 – Συσκευασία του ενός
EU/1/10/633/002 – Συσκευασία των 5

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Ιουνίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Μαΐου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

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

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

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

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Βέλγιο

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου(ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τοποτεκάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).
Κάθε φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 4 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: τρυγικό οξύ (E334), ύδωρ για ενέσιμα και υδροχλωρικό οξύ (E507) ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
4 mg/4 ml
1 φιαλίδιο
5 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χορήγηση.
Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το Φύλλο Οδηγιών χρήσης 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)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ
Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά από το άνοιγμα.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στο ψυγείο. Μην καταψύχετε.

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

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Το προϊόν είναι κυτταροτοξικό. Ισχύουν ειδικές οδηγίες για το χειρισμό και την απόρριψή του (βλέπε Φύλλο Οδηγιών).

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/633/001 (x1)

EU/1/10/633/002 (x5)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml στείρο πυκνό διάλυμα
τοποτεκάνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Αραιώστε πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

4 mg/ 4ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Pfizer Europe MA EEIG

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον Χρήστη

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τοποτεκάνη

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Topotecan Hospira και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Topotecan Hospira
3. Πώς χρησιμοποιείται το Topotecan Hospira
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Topotecan Hospira
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το Topotecan Hospira βοηθά στην καταστροφή των νεοπλασιών. Ο γιατρός ή ένας νοσοκόμος θα σας δώσει το φάρμακο με ενδοφλέβια έγχυση στο νοσοκομείο.

Το Topotecan Hospira χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- **νεοπλασιών της ωοθήκης ή του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα** που έχουν επιστρέψει μετά από χημειοθεραπεία
- **προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου**, εάν η χειρουργική επέμβαση ή η ραδιοθεραπεία δεν είναι δυνατές. Όταν αντιμετωπίζεται καρκίνος του τραχήλου, το Topotecan Hospira συνδυάζεται με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται σισπλατίνη.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει μαζί σας αν η θεραπεία με Topotecan Hospira είναι καλύτερη παρά περαιτέρω θεραπεία με το αρχικό χημειοθεραπευτικό σχήμα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Topotecan Hospira

Μην πάρετε το Topotecan Hospira:

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

Ενημερώστε το γιατρό σας αν οποιοδήποτε από τα πιο πάνω ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας πρέπει να ξέρει:

- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με τα νεφρά σας ή το συκώτι σας. Η δόση του Topotecan Hospira είναι πιθανό να πρέπει να ρυθμιστεί.

- εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Δείτε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω.
- εάν σκοπεύετε να γίνετε πατέρας. Δείτε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν οποιοδήποτε από τα πιο πάνω ισχύει για σας.

Άλλα φάρμακα και Topotecan Hospira

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, περιλαμβανομένων των προϊόντων φυτικής προέλευσης ή φαρμάκων που πήρατε χωρίς συνταγή.

Να θυμάστε να ενημερώνετε το γιατρό σας εάν αρχίσετε τη λήψη οποιονδήποτε άλλων φαρμάκων κατά τη διάρκεια λήψης του Topotecan Hospira.

Κύηση και θηλασμός

Το Topotecan Hospira δεν συνιστάται σε έγκυες γυναίκες. Μπορεί να βλάψει ένα μωρό εάν συλληφθεί πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία. Θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης όσο λαμβάνετε θεραπεία με τοποτεκάνη και για 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας. Μην προσπαθήσετε να μείνετε έγκυος μέχρι να σας συμβουλέψει ο γιατρός ότι αυτό είναι ασφαλές.

Συνιστάται στους άντρες να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να μη τεκνοποιήσουν όσο λαμβάνουν τοποτεκάνη και για 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι άρρενες ασθενείς που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, πρέπει να συμβουλευτούν το γιατρό τους για οικογενειακό προγραμματισμό ή για θεραπεία. Εάν η σύντροφός σας μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Μη θηλάζετε ενώ λαμβάνετε θεραπεία με τοποτεκάνη. Δεν θα πρέπει να ξαναρχίσετε το θηλασμό μέχρις ότου ο γιατρός να σας πει ότι αυτό είναι ασφαλές.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η τοποτεκάνη μπορεί να σας κάνει να νιώθετε κουρασμένοι. Εάν νιώθετε κούραση ή αδυναμία μην οδηγήσετε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Topotecan Hospira περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Εάν ο γιατρός σας χρησιμοποιήσει ένα διάλυμα κοινού άλατος για την αραίωση του Topotecan Hospira, η δόση του λαμβανόμενου νατρίου θα είναι υψηλότερη.

3. Πως χρησιμοποιείται το Topotecan Hospira

Η δόση της τοποτεκάνης που θα λαμβάνετε θα υπολογίζεται από το γιατρό σας με βάση:

- την επιφάνεια του σώματός σας (επιφάνεια του σώματος μετρημένη σε τετραγωνικά μέτρα)
- τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος που κάνετε πριν από τη θεραπεία
- την πάθηση για την οποία το παίρνετε.

Η συνηθισμένη δόση

- **Καρκίνος ωοθηκών και μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα:** 1,5 mg την ημέρα ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος. Θα λαμβάνετε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες. Αυτό το πρόγραμμα κανονικά θα επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες.
- **Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας:** 0,75 mg την ημέρα ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος. Θα λαμβάνετε θεραπεία μία φορά την ημέρα για 3 ημέρες. Αυτό το πρόγραμμα κανονικά θα επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες.

Στη θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου, το Topotecan Hospira συνδυάζεται με ένα άλλο φάρμακο, που ονομάζεται σισπλατίνη. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση της σισπλατίνης.

Η θεραπεία μπορεί να διαφοροποιείται, ανάλογα με τις τακτικές αιματολογικές εξετάσεις.

Πώς χορηγείται η τοποτεκάνη

Ο γιατρός ή νοσοκόμος θα σας χορηγήσουν το Topotecan Hospira με ενδοφλέβια έγχυση (ορό) στο βραχίονα που διαρκεί περίπου 30 λεπτά.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε το γιατρό σας

Αυτές οι **πολύ συχνές ανεπιθύμητες** ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα** που παίρνουν Topotecan Hospira:

- **Ενδείξεις ύπαρξης λοιμώξεων.** Η τοποτεκάνη μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο αίμα και να μειώσει την αντίστασή σας σε λοίμωξη. Αυτό μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν:
 - πυρετό
 - σοβαρή επιδείνωση της γενικής σας κατάστασης
 - τοπικά συμπτώματα, όπως πονόλαιμο ή ουρολογικά προβλήματα (όπως αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, το οποίο μπορεί να είναι συμπτωματικό μιας ουρολοίμωξης)
- Περιστασιακά σοβαρός στομαχικός πόνος, πυρετός και πιθανώς διάρροια (σπάνια με αίμα) μπορεί να είναι ενδείξεις φλεγμονής του εντέρου (*κολίτιδα*).

Αυτή η **σπάνια** ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να επηρεάσει έως **1 στα 1000 άτομα** που παίρνουν Topotecan Hospira:

- **Φλεγμονή των πνευμόνων (διάμεση πνευμονοπάθεια).** Διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο εάν έχετε προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια, είχατε κάνει ακτινοβολία στους πνεύμονες, ή έχετε πάρει στο παρελθόν φάρμακα που προκάλεσαν βλάβη στους πνεύμονες. Σημεία περιλαμβάνουν :
 - δυσκολία στην αναπνοή
 - βήχα
 - πυρετό

Ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα αν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα από αυτές τις καταστάσεις, καθώς μπορεί να είναι απαραίτητη η εισαγωγή σε νοσοκομείο.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές είναι πιθανόν να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα** που παίρνουν το Topotecan Hospira:

- Γενικό αίσθημα αδυναμίας και εξασθένησης (προσωρινή *αναιμία*). Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστείτε μετάγγιση αίματος.
- Ασυνήθεις εκχυμώσεις ή αιμορραγίες, που προκαλούνται από τη μείωση του αριθμού των κυττάρων που ευθύνονται για την πήξη του αίματος. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη σοβαράς μορφής αιμορραγία από σχετικά μικρούς τραυματισμούς, όπως ένα μικρό κόψιμο. Σπανίως μπορεί να υπάρξει ακόμα πιο σοβαρή αιμορραγία. Πρέπει να μιλήσετε με το γιατρό σας για να σας καθοδηγήσει πως θα ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Απώλεια βάρους και απώλεια της όρεξης (*ανορεξία*), κόπωση (εξασθένηση), αδυναμία
- Ναυτία, έμετος, διάρροια, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα
- Φλεγμονή και άφθες του στόματος, της γλώσσας ή των ούλων
- Υψηλή θερμοκρασία σώματος (πυρετός)
- Απώλεια μαλλιών

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές **μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα** που παίρνουν το Topotecan Hospira:

- Αντιδράσεις αλλεργίας ή υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της ανάπτυξης εξανθήματος)
- Κιτρίνισμα του δέρματος
- Αδιαθεσία
- Αίσθημα φαγούρας

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως **1 στα 1000 άτομα** που παίρνουν Topotecan Hospira:

- Σοβαρές αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις
- Οίδημα μερών του σώματος σχετιζόμενο με αύξηση υγρών (*αγγειοοίδημα*)
- Ήπιος πόνος και φλεγμονή στο σημείο της ένεσης
- Φαγούρα με εξάνθημα (*κνίδωση*)

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα

Η συχνότητα μερικών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (πρόκειται για περιστατικά από αυθόρμητες αναφορές και η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Εάν κάνετε θεραπεία για καρκίνο του τραχήλου, μπορεί να έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες από το άλλο φάρμακο (σισπλατίνη) που θα παίρνετε μαζί με το Topotecan Hospira. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης της σισπλατίνης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον **γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως να φυλάσσεται το Topotecan Hospira

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

Να μη χρησιμοποιείτε το Topotecan Hospira μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο χάρτινο κουτί μετά το ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε.

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

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μετά από το άνοιγμα, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το Topotecan Hospira μπορεί να χρησιμοποιηθεί για χρονικό διάστημα μέχρι 24 ωρών όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (προστατευμένο από το φως) ή σε θερμοκρασία δωματίου (σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού).

Σε περίπτωση που παρατηρηθούν ορατά σωματίδια, το φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται.

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

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Topotecan Hospira

Η δραστική ουσία στο Topotecan Hospira είναι η τοποτεκάνη (ως υδροχλωρικό άλας). 1 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 1 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας). Κάθε φιαλίδιο 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 4 mg τοποτεκάνης (ως υδροχλωρικό άλας).

Τα άλλα συστατικά είναι: τρυγικό οξύ (E334), ύδωρ για ενέσιμα και υδροχλωρικό οξύ (E507) ή υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH του διαλύματος).

Εμφάνιση του Topotecan Hospira και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Topotecan Hospira είναι ένα διαυγές, κίτρινο προς κίτρινο-πράσινο, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση που διατίθεται σε διάφανα γυάλινα φιαλίδια, καθένα από τα οποία περιέχει 4 ml πυκνού διαλύματος. Το Topotecan Hospira διατίθεται σε δύο μεγέθη συσκευασίας, που περιέχουν 1 φιαλίδιο ή 5 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

Παρασκευαστής

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Βέλγιο

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Φύλαξη, Χρήση, Χειρισμός & Απόρριψη του Topotecan Hospira

Φύλαξη

Φιαλίδιο που δεν έχει ανοιχθεί: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην ψύχετε. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό χάρτινο κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Χρήση

Ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για πλήρεις πληροφορίες.

Το Topotecan Hospira 4 mg/4 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χρειάζεται αραιώση έτσι ώστε η τελική συγκέντρωση να κυμαίνεται μεταξύ 25 και 50 μικρογραμμάρια/ml, πριν από τη χορήγηση στον ασθενή. Τα εγκεκριμένα μέσα αραιώσης για το πυκνό διάλυμα είναι το ενέσιμο διάλυμα γλυκώχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και το ενέσιμο διάλυμα γλυκόζης 50 mg/ml (5%). Χρησιμοποιήστε μια άσηπτη μέθοδο για την περαιτέρω αραιώση του διαλύματος προς έγχυση.

Τα παρεντερικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το Topotecan Hospira είναι ένα κίτρινο/κιτρινο-πράσινο διάλυμα.

Πριν από τη χορήγηση του πρώτου κύκλου τοποτεκάνης, οι ασθενείς πρέπει να έχουν αρχικό αριθμό ουδετερόφιλων $\geq 1,5 \times 10^9/l$, αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και επίπεδα αιμοσφαιρίνης ≥ 9 g/dl (μετά από μετάγγιση, εάν απαιτείται). Η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία θα πρέπει να τίθενται υπό έλεγχο. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία: Καρκίνωμα ωοθηκών και μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα

Αρχική δόση: δόση 1,5 mg/m² επιφάνειας σώματος/ημέρα, χορηγούμενη με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών, επί 5 διαδοχικές ημέρες, με μεσοδιάστημα 3 εβδομάδων μεταξύ της έναρξης κάθε κύκλου.

Επόμενες δόσεις: Η τοποτεκάνη δεν θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου εκτός εάν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι $\geq 1 \times 10^9/l$, ο αριθμός των αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$ και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης ≥ 9 g/dl (μετά από μετάγγιση, εάν απαιτείται).

Δοσολογία: Καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας

Αρχική δόση: δόση 0,75 mg/m²/ημέρα χορηγούμενη ως 30-λεπτη ενδοφλέβια έγχυση ημερησίως, τις ημέρες 1, 2 και 3. Η σισπλατίνη χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 σε δόση 50 mg/m²/ημέρα μετά τη δόση της τοποτεκάνης. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους ή μέχρι εξέλιξης της νόσου.

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

Δοσολογία: Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Τα περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία: Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα. Η χρήση δεν συνιστάται.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχτεί για 24 ώρες στους 25°C, σε φυσιολογικές συνθήκες φωτισμού και στους 2°C-8°C με προστασία από το φως. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι πάνω από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η

ανασύσταση/αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

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

- Το προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδευθεί επαρκώς στην παρασκευή, χορήγηση και απόρριψη των κυτταροτοξικών παραγόντων.
- 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 την ετοιμασία, τη χορήγηση και τον καθαρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων και των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους για απορρίμματα υψηλού κινδύνου, ώστε να γίνει αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία. Ενώ απορρίπτονται, τα υγρά απόβλητα θα πρέπει να ξεπλένονται με άφθονες 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. Σε περίπτωση που σημειωθεί ερεθισμός, ο οποίος δεν υποχωρεί, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή γιατρού.
- Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.