

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Potactasol 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Potactasol 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Potactasol 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull fjala fiha 1 mg topotecan (bħala idrokloridu).

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml konċentrat fih 1 mg topotecan.

Sustanza mhux attiva b'effett magħruf

Kull fjala fiha 0.52 mg (0.0225 mmol) sodju.

Potactasol 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull fjala fiha 4 mg topotecan (bħala hydrochloride).

Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml ta' konċentrat fih 1 mg topotecan.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull fjala fiha 2.07 mg (0.09 mmol) sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Lijofilizat isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Monoterapija b'topotecan hija indikata għall-kura ta':

- pazjenti b'karċinoma metastatika tal-ovarji wara falliment tat-terapija ewlenija jew ta' terapija sussegwenti
- pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun (SCLC) li reġa' tfaċċa u li għalihom it-trattament mill-ġdid bit-terapija ewlenija ma jkunx ikkunsidrat xieraq (ara sezzjoni 5.1).

Topotecan flimkien ma' cisplatin huwa indikat għall-pazjenti b'karċinoma ċervikali li reġgħet feġġet wara r-radjuoterapija u għall-dawk il-pazjenti bil-marda fl-Istadju IVB. Pazjenti li qabel kellhom esponiment għal cisplatin jehtieġu intervall sostnut mingħajr trattament biex jiġġustifika trattament biż-żewġ mediċini flimkien (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Topotecan irid jintuża biss f' dipartimenti speċjalizzati fl-għoti ta' kimoterapija ċitotossika. Topotecan għandu jinghata biss taħt l-osservazzjoni ta' speċjalista li għandu esperjenza fl-użu tal-kimoterapija (ara sezzjoni 6.6).

Pożoloġija

Meta topotecan jintuża flimkien ma' cisplatin, l-informazzjoni kompleta ta' kif jiġi preskritt cisplatin għandha tiġi kkonsultata.

Qabel ma jingħata l-ewwel kors ta' topotecan, il-pazjenti irid ikollhom linja bażi tal-ġhadd ta' newtrofili ta' $\geq 1.5 \times 10^9/l$, ġhadd ta' plejtlits ta' $\geq 100 \times 10^9/l$, u livell ta' emoglobina ta' $\geq 9 \text{ g/dl}$ (wara t-trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

Karċinoma tal-ovarji u taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun

Doża inizjali

Id-doża ta' topotecan rakkomandata hija ta' 1.5 mg/m^2 tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem kuljum. Id-doża trid tingħata b'infużjoni fil-vina għal 30 minuta kuljum għal hamest ijiem konsekuttivi b'intervall ta' tliet ġimgħat bejn il-bidu ta' kull kors. Jekk jiġi ttollerat sew mill-ġisem, il-kura tista' titkompla sakemm il-marda tmur għall-aħjar (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Doži sussegwenti

Topotecan m'għandux jerga' jingħata hlief jekk l-ġhadd tan-newtrofili jkun $\geq 1 \times 10^9/l$, l-ġhadd ta' plejtlits ikun $\geq 100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun $\geq 9 \text{ g/dl}$ (wara trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

Il-prassi onkoloġika standard għall-ġestjoni tan-newtrogenija hija jew li tagħti topotecan flimkien ma' prodotti mediċinali oħra (eż. G-CSF) jew inkella titnaqqas id-doża sabiex jinżamm l-ġhadd tan-newtrofili.

Jekk jintgħazel it-tnaqqis tad-doża għall-pazjenti li jgarrbu newtrogenija severa (l-ġhadd ta' newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) għal sebat ijiem jew iktar, jew newtrogenija severa bid-deni jew infezzjoni, jew li kellhom il-kura sospiża minhabba n-newtrogenija, id-doża trid titnaqqas bi $0.25 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ għal $1.25 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ (jew sussegwentement imnaqqsa għal $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ jekk ikun hemm bżonn)

Id-doži jridu jitnaqqsu bl-istess mod jekk in-numru ta' plejtlits jaqa' taħt $25 \times 10^9/l$. Fl-istudji kliniċi li saru, topotecan ma baqax jingħata jekk d-doża kienet tnaqqset għal $1.0 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ u kien hemm il-bżonn ta' aktar tnaqqis fid-doża biex jiġu ikkontrollati l-effetti avversi.

Karċinoma ċervikali

Doża inizjali

Id-doża rakkommandata ta' topotecan hija ta' $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ amministrata bħala infużjoni ġol-vina ta' 30 minuta fil-jiem 1, 2 u 3. Cisplatin huwa amministrat bħala infużjoni ġol-vina fil-jum 1 f'doża ta' $50 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ u wara tingħata d-doża ta' topotecan. Din l-iskeda ta' trattament hija ripetuta kull 21 jum għal sitt korsijiet jew sakemm il-marda tmur għall-aħjar.

Doži sussegwenti

Topotecan m'għandux jerga' jingħata hlief jekk l-ġhadd tan-newtrofili jkun $\geq 1.5 \times 10^9/l$, l-ġhadd ta' plejtlits ikun $\geq 100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun $\geq 9 \text{ g/dl}$ (wara trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

Il-prassi onkoloġika standard għall-ġestjoni tan-newtrogenija hija jew li tagħti topotecan flimkien ma' prodotti mediċinali oħra (eż. G-CSF) jew inkella titnaqqas id-doża sabiex jinżamm l-ġhadd tan-newtrofili.

Jekk jintgħazel it-tnaqqis tad-doża għall-pazjenti li jgarrbu newtrogenija severa (l-ġhadd ta' newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) għal sebat ijiem jew iktar jew newtrogenija severa bid-deni jew infezzjoni, jew li kellhom il-kura sospiża minhabba n-newtrogenija, id-doża trid titnaqqas b'20 % għal $0.60 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ (jew sussegwentement imnaqqsa għal $0.45 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ jekk ikun hemm bżonn).

Id-doži għandhom jitnaqqsu bl-istess mod jekk l-ġhadd tal-plejtlits jaqa' taħt $25 \times 10^9/l$.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

Monoterapija (karċinoma tal-pulmun taċ-ċelluli ż-żgħar u tal-ovarji)

M'hemmx biżżejjed esperjenza bl-użu ta' topotecan f'pazjenti b'indeboliment sever tal-funzjoni tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina ta' < 20 ml/min). L-użu ta' topotecan f'dan il-grupp ta' pazjenti mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Il-ftit informazzjoni li teżisiti tindika li d-doża trid titnaqqas f'pazjenti li jbatu minn indeboliment moderat tal-kliewi. Id-doża ta' topotecan rakkomandata f'monoterapija f'pazjenti b'karċinoma tal-ovarji jew taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun u li għandhom tneħħija tal-krejinina ta' bejn 1-20 u d-39 ml/min hija ta' 0.75 mg/m²/jum għal hamest ijiem konsekuttivi.

Terapija kkombinata (karċinoma ċervikali)

Fi studji kliniċi b'topotecan flimkien ma' cisplatin għat-trattament ta' kanċer ċervikali, it-terapija inbdiet biss f'pazjenti bi krejinina fis-serum ta' anqas minn jew ta' 1.5 mg/dL. Jekk waqt it-terapija b'topotecan flimkien ma' cisplatin, il-krejinina tas-serum taqbeż il-1.5 mg/dL, huwa rakkomandat li tiġi kkonsultata l-informazzjoni kompleta ta' kif jiġi preskritt cisplatin għall-parir dwar tnaqqis jew tkompliġja tad-doża.

Jekk cisplatin jitwaqqaf, m'hemmx tagħrif biżżejjed dwar it-tkomplija ta' topotecan bhala monoterapija f'pazjenti b'kanċer ċervikali.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) ingħataw topotecan għol-vina b'doża ta' 1.5 mg/m²/jum għal hamest ijiem kull tliet ġimgħat. Ġie osservat tnaqqis fit-tneħħija ta' topotecan. Madankollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni tad-doża għal dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

M'hemmx biżżejjed esperjenza bl-użu ta' topotecan f'pazjenti b'indeboliment sever tal-funzjoni tal-fwied (bilirubin fis-serum ≥ 10 mg/dl) minhabba ċirrozi. Topotecan mhuwiex rakkomandat li jintuża f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Potactasol huwa għall-użu bhala infużjoni fil-vina wara li jiġi rikostitwit u imbagħad dilwit. Għandu jiġi rikostitwit u dilwit aktar qabel l-użu (ara sezzjoni 6.6).

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel jintmess jew jiġi amministrat il-prodott mediċinali

Rikostituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali għandu jsir minn persuni imħarrġa. Il-preparazzjoni għandha issir f'żona nominata taħt kundizzjonijiet aseptiċi.

Għandhom jintlibsu ingwanti disponibbli, goggles, gown u maskra protettivi u adegwati. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet biex jiġi evitat li aċċidentalment il-prodott mediċinali jiġi f'kuntatt mall-ghajnejn. F'każ ta' kuntatt mall-ghajnejn, laħlah b'ammonti kbar ta' ilma. Imbagħad fittex l-evalwazzjoni medika ta' tabib. Fil-każ ta' kuntatt mal-ġilda, aħsel sewwa l-il-parti affettwata b'ammont kbir ta' ilma. Dejjem aħsel idejk wara li tneħhi l-ingwanti. Ara sezzjoni 6.6.

Impjegati tqal m'għandhomx imissu l-preparazzjoni ċitotossika.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva qawwija għas-sustanza attiva jew kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata f'sezzjoni 6.1
- Qed ireddegħu (ara sezzjoni 4.6)

- Qabel ma bdew l-ewwel kors jkollhom depressjoni qawwiya tal-mudullun, kif muri mil-linja bażi ta' newtrofili ta' $< 1.5 \times 10^9/l$ u/jew għadd ta' plejtlits ta' $\leq 100 \times 10^9/l$.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

It-tossiċità ematoloġika hija relatata mad-doża, u spiss għandu jiġi determinat l-għadd taċ-ċelluli tad-demem li jinkludi l-plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

Bħal prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, topotecan jista' jikkawża mjelosoppressjoni severa. Il-mjelosoppressjoni twassal għas-sepsis u mwiet dovuti għas-sepsis ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'topotecan (ara sezzjoni 4.8).

In-newtopenija kkawżata minn topotecan tista' tikkawża l-kolite newtopenika. Fi studji kliniċi b'topotecan, ġew irrappurtati każijiet ta' mewt minhabba l-kolite newtopenika. F'pazjenti li jkollhom deni, newtopenija, u tip t'uġiġħ ta' żaqq kompatibbli, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità ta' kolite newtopenika.

Topotecan ġie assoċjat ma' rapporti ta' mard interstizjali tal-pulmun (ILD), li uħud minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Fatturi ta' riskju sottostanti jinkludu storja ta' ILD, fibrozi pulmonari, kancer tal-pulmoni, esponiment toraċiku għar-radjażzjoni u użu ta' sustnazi pnevmotossiċi u/jew fatturi ta' stimolu ta' kolonji. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi pulmonari indikattivi ta' ILD (eż. sogħla, deni, dispnea u/jew ipossija), u topotecan għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata dijanjożi ġdida ta' ILD.

Il-monoterapija b'topotecan u topotecan flimkien ma' cisplatin huma assoċjati b'mod komuni ma' tromboċitopenja klinikament rilevanti. Din għandha tiġi kkunsidrata meta jiġi ordnat topotecan e.ż. jekk il-pazjenti li għandhom riskju oġħla ta' fsada minn tumuri jiġu kkunsidrati għal terapija.

Kif inhu mistenni, pazjenti li għandhom stat ta' saħħa hażina (PS > 1) għandhom rata ta' rispons aktar baxxa u inċidenza oġħla ta' kumplikazzjonijiet bħal deni, infezzjoni u sepsis (ara sezzjoni 4.8). Stima preċiża tal-istat ta' saħħa tal-persuna fiż-żmien li fih tingħata t-terapija huwa importanti biex tiżgura li l-pazjenti ma ddeterjorawx sal-PS 3.

M'hemmx biżżejjed esperjenza dwar l-użu ta' topotecan f'pazjenti li għandhom indeboliment serju tal-kliewi (tneħħija tal-kreġatinina < 20 ml/min) jew li jbatu minn indeboliment serju tal-fwied (bilirubin fis-serum ≥ 10 mg/dl) minhabba ċirrożi. L-użu ta' topotecan f'dawn il-gruppi ta' pazjenti mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) ingħataw topotecan fil-vini f'doża ta' 1.5 mg/m²/jum għal hamest ijiem kull tliet ġimgħat. Tnaqqis fit-tneħħija ta' topotecan ġiet osservata. Madankollu m'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex ikun hemm rakkomandazzjoni ta' doża f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) kull fjala, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni farmakokinetika umana *in vivo*.

Topotecan ma jinibixxi l-enzimi umani P450 (ara sezzjoni 5.2). Fi studju li sar fuq pazjenti permezz tal-għoti ġol-vina, l-għoti flimkien ta' granisetron, ondansetron, morfina jew kortikosteroidi ma jidher li kellha effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' topotecan totali (fil-forma attiva jew inattiva).

Meta topotecan jiġi użat ma' prodotti kimoterapewtiċi oħra, jista' jkun hemm bżonn li titnaqqas id-doża ta' kull waħda minn dawn il-prodotti mediċinali biex tittejjeb it-tollerabilità. Madankollu, meta

jigü użati wkoll aġenti tal-platinu, hemm interazzjoni distinta li tiddependi fuq is-sekwenza tal-mediċini, tiddependi fuq jekk l-aġent tal-platinu jingħatax fil-jum 1 jew fil-jum 5 tad-dożaġġ ta' topotecan. Jekk jingħataw cisplatin jew carboplatin lill-pazjent fil-jum 1 tad-dożaġġ ta' topotecan, trid tingħata doża iktar baxxa ta' kull aġent, biex tkun tista' titjeb it-tollerabilità mqabbla mad-doża ta' kull aġent jekk l-aġent tal-platinu jingħata fil-jum 5 tad-dożaġġ tat-topotecan.

Meta topotecan (0.75 mg/m²/jum għal 5 ijiem konsekuttivi) u cisplatin (60 mg/m²/jum fil-Jum 1) ġew amministrati lil 13-il pazjent b'kanċer tal-ovarji, żieda żgħira fl-AUC (12 %, n=9) u C_{max} (23%, n=11) kienet innutata fil-jum 5. Din iż-żieda hija kkunsidrata li x'aktarx m'hijiex ta' rilevanza klinika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Topotecan ġie ippruvat li jikkawża il-mewt jew malformazzjoni tal-embrijun jew il-fetu, fi studji pre-kliniċi (ara sezzjoni 5.3). Bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali ċitotossici oħra, topotecan jista' jikkawża ħsara lill-fetu u għalhekk nisa bil-potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jigü infurmati biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt it-terapija bit-topotecan.

Bħal fil-każ ta' kull kimoterapija ċitotossika oħra, il-pazjenti ttrattati b'topotecan għandhom jingħataw parir li huma jew is-sieħeb tagħhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni.

Tqala

Jekk topotecan jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta tinqabad tqila waqt it-terapija b'topotecan, il-pazjenta trid tiġi avżata dwar il-perikli potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Topotecan huwa kontroindikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Ghalkemm mhux magħruf jekk topotecan jgħaddix fil-ħalib tas-sider, it-treddigh irid jieqaf meta tibda t-terapija.

Fertilità

L-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili ma ġie osservat fl-istudji ta' tossiċità riproduttiva fuq il-firien (ara sezzjoni 5.3). Madankollu, bħal fil-każ ta' prodotti mediċinali ċitotossici oħra, topotecan huwa ġenotossiku u l-effetti fuq il-fertilità, inkluża l-fertilità maskili, ma jistgħux jigü esklużi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila tas-sewqan u t-thaddim tal-magni. Madankollu, għandu jkun hemm attenzjoni fis-sewqan jew it-thaddim ta' magni jekk l-gheja jew it-telqa jippersistu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Fi studji fejn tiġi stabbilita d-doża rakkomandata, li kienu jinvolvu 523 pazjent b'kanċer tal-ovarji li reġa' feġġ u 631 pazjent b'kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun li reġa' feġġ, instab li l-effett tossiku ematologiku huwa dak li jillimita d-doża ta' monoterapija b'topotecan. It-tossiċità kienet prevedibbli u wkoll reversibbli. Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità kumulattiva ematologika jew mhux ematologika.

Il-profil tas-sigurtà ta' topotecan meta jingħata flimkien ma cisplatin fi studji kliniċi tal-kanċer ċervikali huwa konsistenti ma' dak li ntwera b'monoterapija ta' topotecan. It-tossiċità ematologika totali hija anqas f'pazjenti trattati b'topotecan flimkien ma' cisplatin meta mqabbla ma' monoterapija b' topotecan, iżda oġġla milli b'cisplatin waħdu.

Aktar effetti avversi ntwerew meta topotecan ingħata flimkien ma' cisplatin, madankollu, dawn l-effetti ntwerew b' monoterapija b' cisplatin u ma kinux attribwiti għal topotecan. L-informazzjoni ta' kif għandu jiġi preskritt cisplatin għandha tiġi kkonsultata għal-lista kompleta ta' reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' cisplatin.

It-tagħrif integrat ta' sikurezza għal monoterapija b' topotecan huma pprezentati hawn taħt.

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt, ikklassifikati skond is-sistema tal-ġisem u l-frekwenza assoluta (l-effetti kollha rappuratati). Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000); rari hafna (< 1/10,000), u mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu stmati mid-dejta disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma pprezentati f' ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Infazzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni hafna: infazzjoni

Komuni: sepsis¹

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni hafna: newtropenija bid-deni
newtropenija (ara Disturbi gastro-intestinali taħt)
tromboċitopenija
anemija
lewkopenija

Komuni: panċitopenija

Mhux magħruf: fsada severa (assoċjata ma' tromboċitopenija)

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni: reazzjoni ta' sensittività eċċessiva inkluż raxx

Rari: reazzjoni anafilattika
angoedima
urtikarja

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna: Anoreksja (li tista' tkun severa)

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari: mard interstizjali tal-pulmun (xi każijiet kienu fatali)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: dardir, rimettar, u dijarrea, (li kollha jistgħu jkunu severi)
stitikezza
uġiġħ ta' żaqq²
mukożite

Mhux magħruf Perforazzjoni gastro-intestinali

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni: iperbilirubinimja

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni hafna: alopeċja

Komuni: ħakk

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

<i>Komuni hafna:</i>	deni astenija għeja
<i>Komuni:</i>	telqa
<i>Rari hafna:</i>	estravażazzjoni ³
<i>Mhux magħruf</i>	Infjammazzjoni tal-mukuża

¹ Imwiet minħabba sepsis kienu rrapportati f'pazjenti ttrattati b'topotecan (ara sezzjoni 4.4).

² Kolite tan-newtrogenija, inkluża l-kolite tan-newtrogenija fatali, ġiet irrappurtata bħala kumplikazzjoni tan-newtrogenija kkawżata minn topotecan (ara sezzjoni 4.4).

³ Reazzjonijiet kienu ħfief u l-biċċa l-kbira ma kellhomx bżonn terapija speċifika.

L-avvenimenti avversi elenkati hawn fuq għandhom il-potenzjal li jiġru bi frekwenza ogħla f'dawk il-pazjenti bi stat ta' saħħa hażina (ara sezzjoni 4.4).

Il-frekwenzi assoċjati mal-ġrajjet avversi ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi elenkati hawn taht jirrapreżentaw ir-rapporti ta' ġrajjet avversi kkunsidrati li għandhom /jista' jkollhom x'jaqsmu ma terapija b'topotecan.

Ematoloġiċi

Newtrogenija: Severa (għadd ta' newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) wara l-ewwel kors f'55 % tal-pazjenti li damet \geq sebat ijiem f'20 % u b'kollox f'77 % tal-pazjenti (39 % tal-korsijiet). Flimkien ma' newtrogenija severa, kien hemm inċidenza ta' deni jew infezzjoni f'16 % tal-pazjenti waqt l-ewwel kors u b'kollox f'23 % tal-pazjenti (6 % tal-korsijiet). Iż-żmien medjan għal bidu ta' newtrogenija severa kien disat ijiem u ħadet tul medjan ta' sebat ijiem. Newtrogenija severa damet iktar minn sebat ijiem fi 11% tat-total tal-korsijiet. Fost il-pazjenti kollha li kienu ttrattati fi studji kliniċi (inklużi kemm dawk b'newtrogenija severa kif ukoll dawk li ma żviluppawx newtrogenija severa), 11 % (4 % tal-korsijiet) kellhom d-deni u 26 % (9 % tal-korsijiet) qabditom infezzjoni. Barra minn hekk, 5% tal-pazjenti ttrattati (1 % tal-korsijiet) kellhom sepsis (ara sezzjoni 4.4).

Tromboċitopenija: Severa (plejtlits $< 25 \times 10^9/l$) f'25 % tal-pazjenti (8 % tal-korsijiet); moderata (plejtlits bejn 25.0 u $50.0 \times 10^9/l$) f'25 % tal-pazjenti (15 % tal-korsijiet). Iż-żmien medju għal bidu ta' tromboċitopenija severa kienet il-15-il jum u ħadet tul medjan ta' ħamest ijiem. Trasfużjonijiet ta' plejtlits ingħataw f'4 % tal-korsijiet. Rapporti ta' konsegwenzi sinifikanti assoċjati ma' tromboċitopenija inkluż fatalitajiet minħabba fsada tat-tumuri, ma kienux frekwenti.

Anemija: Moderata sa severa ($Hb \leq 8.0$ g/dl) f'37 % tal-pazjenti (14 % tal-korsijiet). Trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor ingħataw lil 52 % tal-pazjenti (21 % tal-korsijiet).

Mhux ematoloġiċi

Effetti mhux ematoloġiċi li ġew irrappuratati b'mod frekwenti kienu dawk gastro-intestinali bħal dardir (52 %), rimettar (32 %), dijarrea (18 %), stitikezza (9 %) u mukożite (14 %). L-inċidenza ta' dardir qawwi (Skala 3 jew 4), rimettar, dijarrea u mukożite kienet ta' 4, 3, 2 u 1 %, rispettivament.

Ġie rrapportat uġigh ta' żaqq ħafif f'4 % tal-pazjenti.

Għeja kienet irrappurtata bejn wieħed u ieħor f'25 % tal-pazjenti u astenija f'bejn wieħed u ieħor 16 % tal-pazjenti li kienu qed jieħdu topotecan. Sehħew kemm għeja kif ukoll astenja serja (Skala 3 jew 4) b'inċidenza ta' 3%.

Alopeċja komplete jew qawwija ġiet osservata f'30 % tal-pazjenti u alopeċja parzjali f'15 % tal-pazjenti.

Anoreksja (12 %), telqa (3 %) u iperbilirubinimja (1 %) kienu ġrajjet serji oħra li kienu, jew setgħu kienu, assoċjati ma' kura b'topotecan.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluż raxx, urtikarja, anġjodima u reazzjonijiet anafilattiċi ġew irrappurtati f'kazijiet rari. Fi studji kliniċi, ġie irrappurtat raxx f'4 % tal-pazjenti u ħakk f'1.5 % tal-pazjenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati wara li il-prodott mediċinali jkun awtorizzat huwa importanti. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qegħdin jiġu kkurati b'topotecan ġol-vina (sa 10 darbiet id-doża rakkomandata) u bil-kapsuli ta' topotecan (sa 5 darbiet id-doża rakkomandata). Is-sinjali u s-sintomi osservati wara doża eċċessiva kienu konsistenti mal-avvenimenti mhux mixtieqa magħrufa assoċjati ma' topotecan (ara sezzjoni 4.8). Il-kumplikazzjonijiet ewlenin ta' doża eċċessiva x'aktarx ikunu dipressjoni tal-mudullun u mukożite. Barra minn hekk, ġew irrappurtati enzimi epatiċi elevati b'doża eċċessiva ta' topotecan ġol-vina.

Ma hemm l-ebda antidotu magħruf biex jintuża meta tittiehed doża eċċessiva ta' topotecan. Direzzjoni ulterjuri għandha tingħata kif klinikament indikat jew kif rakkomandat miċ-ċentru tal-veleni nazzjonali, meta disponibbli.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti antineoplastiċi, alkaloidi veġetali u prodotti naturali oħra, Kodiċi ATC: L01CE01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-attività ta' topotecan kontra t-tumuri tikkonsisti fl-inibizzjoni ta' topoisomerase-I, li hija enżima partikolarment involuta fir-replikazzjoni ta' DNA minħabba li tliġġem l-istrejn tat-tidwir introdott qabel il-*moving replication fork*. Topotecan jinibixxi topoisomerase-I billi jstabilizza lill-kumplex kovalenti tal-enżima u lid-DNA maqsum bl-istrand li huwa l-proċess intermedjarju tal-mekkaniżmu katalitiku. Il-konsegwenzi ċellulari tal-inibizzjoni ta' topoisomerase-I min-naħa ta' topotecan hija l-induzzjoni ta' qsim ta' strand waħda tad-DNA li hi assoċjata mal-proteina.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tal-ovarji li reġa' feġġ

Fi studju komparattiv ta' topotecan u paclitaxel f'pazjenti li kienu ġew ittrattati qabel għal karċinoma tal-ovarji b'kemoterapija bbażata fuq il-platinum (n = 112 u 114, rispettivament), ir-rata ta' rispons (95 % CI) kienet 20.5 % (13 %, 28 %) kontra 14 % (8 %, 20 %) u ż-żmien medju għal progressjoni kien 19-il ġimgħa kontra 15-il ġimgħa (proporzjon ta' riskju 0.7 [0.6, 1.0]), għal topotecan u paclitaxel, rispettivament. Is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 62 ġimgħa għal topotecan kontra 53 ġimgħa għal paclitaxel (proporzjon ta' riskju 0.9 [0.6, 1.3]).

Ir-rata ta' rispons għall-programm sħiħ tal-karċinoma tal-ovarji (n = 392, kollha ttrattati qabel b'cisplatin jew cisplatin u paclitaxel) kienet 16 %. Iż-żmien medju għar-rispons fl-istudji kliniċi kien 7.6-11.6-il ġimgħa. Fil-pazjenti li ma wigbux għat-trattament, jew li reġġet feġġitilhom il-marda fi żmien 3 xhur wara t-terapija b'cisplatin (n = 186), ir-rata ta' rispons kienet 10 %.

Din id-dejta għandha tiġi evalwata fil-kuntest tal-profil globali tas-sigurtà tal-prodott mediċinali, b'mod partikolari għat-tossicità ematoloġika sinifikanti (ara sezzjoni 4.8).

Saret analiżi retrospettiva supplimentari fuq dejta minn 523 pazjent b'kanċer tal-ovarji li reġa' feġġ. Irriżulta illi kumplessivament, ġew osservati 87 rispons komplet u parzjali, bi 13 minnhom isehħu matul iċ-ċikli 5 u 6, u 3 isehħu wara. Mill-pazjenti li rċevew iżjed minn 6 ċikli tat-terapija, 91 % lestew l-istudju kif ippjanat jew ġew ittrattati sal-progressjoni tal-marda, filwaqt li 3 % biss twaqqfu minhabba episodji avversi.

SCLC li reġa' tfaċċa

Studju kliniku tal-Fażi III (Studju 478) qabbel topotecan orali flimkien ma' l-aħjar kura ta' appoġġ (Best Supportive Care) (BSC) (n = 71) ma' BSC waħdu (n = 70) f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' feġġ wara t-terapija ewlenija (żmien medjan għall-progressjoni [TTP] mit-terapija ewlenija: 84 jum għal-terapija b'topotecan orali flimkien ma' BSC, 90 jum għall-BSC waħdu) u li għalihom trattament ieħor b'kimoterapija li tingħata fil-vina ma kienx ikkunsidrat xieraq. Fil-grupp li ha topotecan orali ma' BSC kien hemm titjib statistiku sinifikanti fis-sopravivenza kumplessiva meta mqabbel mal-grupp BSC waħdu (Log-rank p = 0.0104). Il-proporzjon aġġustat tal-periklu għat-topotecan orali mal-grupp BSC relattiva għall-grupp BSC waħdu kien 0.64 (95 % CI: 0.45, 0.90). Is-sopravivenza medjana f'pazjenti trattati b'topotecan orali flimkien ma' BSC kienet ta' 25.9 ġimġhat (95 % CI 18.3, 31.6) meta mqabbel ma' 13.9 ġimġhat (95 % CI 11.1, 18.6) għall-pazjenti li rċevew BSC waħdu (p = 0.0104).

Rapporti mill-pazjenti stess bl-użu ta' valutazzjoni mhux mogħmija wrew xejra konsistenti għal nefiċċju fis-sintomi għal topetecan orali flimkien ma' BSC.

Prova waħda tal-Fażi II (studju 065) u studju wiehed tal-Fażi III (studju 396) tmexxew sabiex tiġi evalwata l-effikaċċja ta' topotecan orali kontra topotecan li jittiehed ġol-vina f'pazjenti li kienu rkadew ≥ 90 jum wara li lestew kors ta' kimoterapija (ara Tabella 1). Topotecan mill-ħalq u ġol-vina kienu assoċjati ma' taffija mis-sintomi tixtiebaħ fil-pazjenti b'SCLC sensitiv li reġa' feġġ f'pazjenti li rrapportaw dwarhom infushom valutazzjoni mhux mogħmija ta' skala ta' sintomi għal wiehed minn dawn iż-żewġ studji.

Tabella 1. Sommarju ta' sopravivenza, rata ta' reazzjoni u żmien għall-progressjoni f'pazjenti SCLC ttrattati b'topotecan orali jew ġol-vina

	Studju 065		Studju 396	
	Topotecan orali	Topotecan ġol-vina	Topotecan orali	Topotecan ġol-vina
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sopravivenza medjana (ġimġhat) (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)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI)	0.88 (0.59, 1.31)		0.88 (0.7, 1.11)	
Rata ta' reazzjoni (%) (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)
Differenza fir-rata ta' reazzjoni (95 % CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Żmien medjan għall-progressjoni (ġimġhat) (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)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.90 (0.60, 1.35)		1.21 (0.96, 1.53)	

N = numru totali ta' pazjenti ttrattati.

CI = intervall ta' kunfidenza.

Fi studju ieħor tal-Fażi III *randomized* li qabbel topotecan li jingħata fil-vina (IV) ma' ċiklofosamid, doxorubicin u vincristine (CAV) f'pazjenti b'SCLC sensitiv li reġa' feġġ, ir-rata totali ta' rispons

kienet ta' 24.3 % għal topotecan meta mqabbla ma' 18.3 % għall-grupp CAV. Iż-żmien medjan għall-progressjoni kien jixtiebah fiż-żewġ gruppi (13.3 ġimghat u 12.3 ġimghat, rispettivament). Sopravivenzi medji għaž-żewġ gruppi kienu 25.0 u 24.7 ġimghat rispettivament. Il-proporzjon ta' periklu għas-sopravivenza b'topotecan li jingħata fil-vina meta mqabbel ma' CAV kien 1.04 (95 % CI 0.78, 1.40).

Ir-rata ta' rispons għal topotecan fil-programm ikkombinat tal-kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun (n = 480) għall-pazjenti fejn reġgħet feġġet il-marda li kienet sensittiva għat-terapija ewlenija kien ta' 20.2 %. Is-sopravivenza medjana kienet ta' 30.3 ġimghat (95 % CI: 26.7, 33.4).

F'popolazzjoni ta' pazjenti b'SCLC refrattarju (dawk li ma jwegħbux għat-terapija ewlenija), ir-rata ta' rispons għal-topotecan kienet ta' 4.0 %.

Karċinoma ċervikali

Fi studju komparattiva aleatorju ta' Fażi III, imwettaq mill-Grupp tal-Onkoloġija Ġinekoloġika (GOG 0179), topotecan flimkien ma' cisplatin (n = 147) tqabbel ma' cisplatin waħdu (n = 146) għat-trattament ta' karċinoma ċervikali persistenti, li reġgħet feġġet jew fl-Istadju IVB, ikkonfermata b'mod istoloġiku, fejn it-trattament kurattiv b'kirurġija u/jew radjazzjoni ma kienx ikkonsidrat bħala xieraq. Topotecan flimkien ma' cisplatin kellu benefiċċju statistiku sinifikanti fis-sopravivenza totali meta mqabbel ma' monoterapija b'cisplatin wara aġġustament għall-analiżi interim (Log-rank p = 0.033).

Tabella 2. Riżultati tal-Istudju Studju GOG-0179

Popolazzjoni ITT		
	Cisplatin 50 mg/m² fil-jum 1, kull 21 jum	Cisplatin 50 mg/m² fil-jum 1, + Topotecan 0,75 mg/ m² fil-jum 1-3, kull 21 jum
Sopravivenza (xhur)	(n = 146)	(n = 147)
Medjan (95% CI)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.76 (0.59, 0.98)	
Valur-p log rank	0.033	
Pazjenti li ma hadu l-ebda kimoradjuterapija b'cisplatin qabel		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
Sopravivenza (xhur)	(n = 46)	(n = 44)
Medjana (95% CI)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.51 (0.31, 0.82)	
Pazjenti li qabel kienu hadu kimoradjuterapija b'cisplatin		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
Sopravivenza (xhur)	(n = 72)	(n = 69)
Medjana (95% C.I)	5.9 (4.7, 8.8)	7.9 (5.5, 10.9)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.85 (0.59, 1.21)	

F'pazjenti (n = 39) b'rikorrenza fi żmien 180 jum wara kemoradjuterapija b'cisplatin, is-sopravivenza medjana meta topotecan ingħata flimkien ma' cisplatin kienet ta' 4.6 xhur (95 % CI: 2.6, 6.1) versu 4.5 xhur (95 % CI: 2.9, 9.6) għal cisplatin, bi proporzjon ta' periklu ta' 1.15 (0.59, 2.23). F'dawk il-pazjenti (n = 102) b'rikorrenza wara 180 jum, is-sopravivenza medjana meta topotecan ingħata flimkien ma' cisplatin kienet ta' 9.9 xhur (95 % CI: 7, 12.6) versu 6.3 xhur (95 % CI: 4.9, 9.5) għal cisplatin bi proporzjoni ta' periklu ta' 0.75 (0.49, 1.16).

Popolazzjoni pedjatrika

Topotecan kien ukoll evalwat fil-popolazzjoni pedjatrika; madankollu, tagħrif limitat biss huwa disponibbli dwar l-effikaċja u s-sikurezza.

Fi studju *open-label* li kienet tinvolvi t-tfal ($n = 108$, varjazzjoni fl-età: trabi sa 16-il sena) b'tumuri li reġgħu feġġew jew solidi progressivi, topotecan inbeda f'doża ta' 2.0 mg/m^2 mogħtija bħala infużjoni ta' 30 minuta għal 5 ijiem ripetuta kull 3 ġimgħat sa sena skond ir-rispons għat-terapija. It-tipi ta' tumuri kienu jinkludu sarkoma ta' Ewing/ tumur newroektodermali primittiv, newroblastoma, osteoblastoma, u rabdomijosarkoma. Attività kontra t-tumur intweriet primarjament f'pazjenti b'newroblastoma. Tossicitajiet ta' topotecan f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattivi kienu jixbhu lill dak li s-soltu jidher fl-adulti. F'dan l-istudju, sitta u erbghin (43 %) pazjent irċevew G-CSF fuq medda ta' 192 (42.1 %) kors; ħamsa u sittin (60 %) rċievew transfużjonijiet ta' ċelluli homor tad-demem ippakkjati u ħamsin (46 %) irċevew plejlits fuq medda ta' 139 u 159 kors (30.5 % u 34.9 %), rispettivament. Ibbażata fuq it-tossicità ta' mjelosuppressjoni li tillimita d-doża, id-doża massima tollerata (MTD) kienet stabbilita bħala $2.0 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ ma' G-CSF u $1.4 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ mingħajr G-CSF fi studju farmakokinetiku f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi refrattarji (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Distribuzzjoni

Wara li topotecan ingħata ġol-vina f'doži ta' 0.5 sa 1.5 mg/m^2 bħala infużjoni ta' 30 minuta kuljum għal ħamest ijiem, topotecan wera tneħħija għolja fil-plażma ta' 62 l/h (SD 22), li tikkorrispondi għal bejn wieħed u ieħor $2/3$ taċ-ċirkolazzjoni tad-demem fil-fwied. Topotecan kellu wkoll volum ta' distribuzzjoni għoli, ta' madwar 132 l , (SD 57), u *half-life* pjuttost qasira ta' 2-3 sigħat. Tqabbil ta' parametri farmakokinetiċi ma ssuġġerew l-ebda tibdil fil-farmakokinetika f'perjodu ta' 5 ijiem ta' dożagġ. L-erja taħt il-kurva żdiedet bejn wieħed u ieħor fi proporzjoni maż-żieda tad-doża. Hemm ftit jew l-ebda akkumulazzjoni ta' topotecan b'dożagġ ripetut ta' kuljum u ma hemm ebda evidenza ta' bidla fil-farmakokinetika wara doži multipli. Studji prekliniċi jindikaw li l-irbit tal-proteġina tal-plażma tat-topotecan huwa baxxa (35 %) u d-distribuzzjoni bejn ċelluli tad-demem u plażma kienet pjuttost omogenea.

Bijotrasformazzjoni

L-eliminazzjoni ta' topotecan giet studjata biss parzjalment fil-bnedmin. Il-tneħħija ta' topotecan sseħhet l-aktar permezz tal-idrolizi tal-*lactone ring* biex jiffurma l-karbossilat *ring-opened*.

Il-metabolizmu jgħodd għal $< 10 \%$ tal-eliminazzjoni ta' topotecan. Metabolit N-desmethyl, li wera attività tixtiebah jew anqas minn dik tas-sustanza oriġinali fi prova bbażata fiċ-ċellula, instabet fl-awrina, fil-plasma, u fil-ħmieġ. Il-proporzjoni AUC metabolit medjan: sustanza oriġinali kien $< 10 \%$ kemm għal topotecan kif ukoll għal topotecan lactone. Metabolit O-glucuronidation ta' topotecan u N-desmethyl topotecan ġew identifikati fl-awrina.

Eliminazzjoni

L-irkupru totali ta' materjali li għandhom x'jaqsmu ma' topotecan wara l-ħames doži ta' topotecan li ngħataw darba kuljum kien ta' 71-76 % tad-doża amministrata fil-vina. Bejn wieħed u ieħor 51 % tneħħa bħala topotecan totali u 3 % tneħħa bħala N-desmethyl topotecan fl-awrina. L-eliminazzjoni mal-ħmieġ ta' topotecan totali kienet ta' 18 % filwaqt li l-eliminazzjoni mal-ħmieġ ta' N-desmethyl topotecan kienet ta' 1.7 %. Globalment is-sustanza mill-metabolit N-desmethyl ikkontribwixxiet għal medja (*mean*) ta' anqas minn 7 % (bejn 4-9 %) tat-total tal-materjali li għandhom x'jaqsmu ma' topotecan li nstabu fl-awrina u fil-ħmieġ. L- O-glucuronide ta' topotecan u l- O-glucuronide ta' N-desmethyl topotecan fl-awrina kienu anqas minn 2.0 %.

Informazzjoni *in vitro*, fejn intużaw il-mikrożomi tal-fwied tal-bniedem juru li jiġu magħmula ammonti żgħar ta' topotecan N-demetilat. In vitro, topotecan ma inibixxiex l-enżimi P450 umani

CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A jew CYP4A, u lanqas inibizzjoni tal-enzimi ċitostoliċi umani diidropirimidina jew ossidasi tal-ksantina (xanthine oxidase).

Meta mogħti flimkien ma' cisplatin (cisplatin fil-jum 1, topotecan fil-jiem 1 sa 5), it-tneħħija ta' topotecan kienet imnaqqsa fil-jum 5 meta mqabbla mal-jum 1 (19.1 l/h/m² meta mqabbel ma' 21.3 l/h/m² [n = 9]) (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

It-tneħħija mill-plażma f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) naqset għal bejn wiehed u ieħor 67 % meta giet imqabbla ma' dik f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-*half-life* tat-topotecan żdied b'bejn wiehed u ieħor 30 % iżda ma kienx hemm indikazzjoni ċara ta' xi tibdil fil-volum ta' distribuzzjoni. Tneħħija fil-plażma ta' topotecan kollu (fil-forma attiva u inattiva) f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied biss naqset b'xi 10 % meta giet imqabbla ma' dik fil-pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll.

Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija mill-plażma f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina 41-60 ml/min.) naqset għal bejn wiehed u ieħor 67 % meta giet imqabbla ma' dik f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-volum ta' distribuzzjoni naqas ftit u b'hekk il-perjodu radjuattiv żdied biss b'14 %. F'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi moderat, it-tneħħija mill-plażma giet imnaqqsa għal 34 % tal-valur fil-pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il- *half-life* medja żdied minn 1.9 sigħat għal 4.9 sigħat.

Età/piż

Fi studju ta' popolazzjoni, għadd ta' fatturi inkluzi l-età, il-piż u l-axxite ma kellhom ebda effett sinifikanti fuq it-tneħħija ta' topotecan totali (forma attiva u inattiva).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' topotecan mogħti bħala infużjoni ta' 30 minuta għal 5 ijiem kienet evalwata f'żewġ studji. Studju wiehed inkluda limiti tad-doża bejn 1.4 u 2.4 mg/m² fi tfal (età minn 2 sa 12-il sena, n = 18), adoloxxenti (età minn 12 sa 16-il sena, n = 9) u adulti żgħażaġh (età minn 16-il sena sa 21 sena, n = 9) b'tumuri solidi refrattarji. It-tieni studju inkluda limiti tad-doża bejn 2.0 u 5.2 mg/m² fi tfal (n = 18), adoloxxenti (n = 3) u adulti żgħażaġh (n = 3) b'lewċemija. F'dawn l-istudji, ma' kienu jidhru l-ebda differenzi fil-farmakokinetika ta' topotecan fost il-pazjenti tfal, adoloxxenti u adulti żgħażaġh b'tumuri solidi jew lewċemija, iżda t-tagħrif huwa limitat wisq biex tasal għall-konkluzjonijiet definiti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Minnhabba l-mod ta' kif jaħdem, topotecan huwa ġenotossiku għal ċelluli mammiferi (ċelluli tal-limfoma tal-ġrieden u limfoċiti tal-bnedmin) *in vitro* u ċelluli tal-mudullun tal-ġrieden *in vivo*. Ġie osservat ukoll li topotecan jikkawża l-mewt fl-embriji u fil-feti meta jiġi mogħti lill-firien u lill-fniek.

Fl-istudji dwar it-tossicità riproduttiva b'topotecan fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili; madankollu, fin-nisa ġew osservati superovulazzjoni u telf kemmxejn akbar fil-pre-implantazzjoni.

Il-potenzjal karċinoġenu ta' topotecan ma ġiex studjat.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Mannitol (E421)

Tartaric Acid (E334)
Sodium Hydroxide
Hydrochloric acid (E507)

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fjali
4 snin.

Soluzzjoni rikostitwita u dilwita

L-istabilità kimika u fiżika tal-konċentrat intweriet għal 24 siegħa b'temperatura ta' $25 \pm 2^\circ\text{C}$ f'kundizzjonijiet ta' dawl normali, u għal 24 siegħa f' 2°C sa 8°C meta imħares mid-dawl.

L-istabilità kimika u fiżika tas-soluzzjoni miksuba **wara d-dilwizzjoni** tal-konċentrat f' soluzzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni jew 50 mg/ml (5 %) soluzzjoni ta' glukożju għall-infuzjoni ntweriet għal 4 sigħat b'temperatura ta' $25 \pm 2^\circ\text{C}$, f'kundizzjonijiet ta' dawl normali. Il-konċentrati ttestjati nħażnu f'temperatura ta' $25 \pm 2^\circ\text{C}$ għal 12-il siegħa u 24 siegħa rispettivament wara r-rikostituzzjoni, u mbaġħad dilwiti.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet tal-ħzin waqt l-użu qabel u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa b'temperatura ta' 2°C sa 8°C , sakemm ma tkunx sehħet rikostituzzjoni/dilwizzjoni f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-fjala fil-pakkett ta' barra sabiex tiproteġiha mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott mediċinali rikostitwit u dilwit, ara s-sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Potactasol 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Fjala Tip I tal-ħġieġ bla kulur (5 ml), tapp brombutiliku griż u sigill tal-aluminju b'għatu tal-plastik li jitfaqqaq li jkun fih 1 mg topotecan.

Potactasol 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Fjal tal-ħġieġ Tip 1 bla kulur (8 ml), b'tapp brombutiliku griż u sigill tal-aluminju b'għatu tal-plastik li jitneħħa b'daqqa ta' saba' li jkun fih 4 mg topotecan.

Flaji jistgħu jew ma jistgħux jiġu miksija b'kontenitur protettiv.

Potactasol huwa disponibbli f'kartun li fihom fjala waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Potactasol 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni

Fjali ta' Potactasol ta' 1 mg iridu jiġu rikostitwiti b'1.1 ml ta' ilma għal injezzjonijiet. Il-konċentrat ċar huwa ta' kulur isfar ċar u jipprovdi 1 mg għal kull ml ta' topotecan peress illi Potactasol 1mg fih 10% żejjed.

Il-volum approprijat tat-taħlita rikostitwita jrid jerga' jiġi dilwit ma' 9 mg/ml (0.9 %) klorur tas-sodju jew inkella ma' 5 % w/v glukozju, sabiex jagħti konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 u 50 mikrogramma/ml.

Potactasol 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Fjali ta' Potactasol 4 mg għandhom jiġu rikostitwiti b'4 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. Il-konċentrat car huwa ta' kulur isfar ċar u jipprova 1 mg għal kull ml ta' topotecan.

Il-volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita jeħtieġ li jerga' jiġi dilwit ma' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride jew inkella ma' 5 % w/v glucose, sabiex jagħti konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 u 50 mikrogramma/ml.

Iridu jiġu addotati l-proċeduri normali għall-użu u r-rimi ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer, speċifikament:

- Il-ħaddiema jridu jiġu mgħallma kif jirrikostitwixxu u jiddilwu il-prodott mediċinali.
- Ħaddiema nisa li jkunu tqal m'għandhomx imissu dan il-prodott mediċinali.
- Il-ħaddiema li jkunu qed jippreparaw dan il-prodott mediċinali għandhom jilbsu ilbies protettiv li jinkludi l-ilbies ta' maskra, nuċċali biex iħares l-għajnejn u ingwanti waqt ir-rikostituzzjoni u d-dilwazzjoni.
- Jekk aċċidentalment il-mediċina tmiss mal-gilda jew mal-għajnejn għandu jintuza ħafna ilma biex titnaddaf il-gilda jew l-għajnejn.
- L-affarijiet kollha li ntużaw għall-għoti tal-mediċina jew it-tindif ta' wara (u dawn jinkludu l-ingwanti) għandhom jitpoġġew f'boroż speċjali li wara jiġu maħruqa b'temperaturi għolja.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
L-Iżlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Potactasol 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

EU/1/10/660/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 6 ta' Jannar 2011

Data ta' l-aħħar tiġdid: 5 ta' Ottubru

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli..

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Potactasol 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull fjala fiha 1 mg topotecan (bħala idrokloridu).
Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml konċentrat fih 1 mg topotecan.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih mannitol (E421), aċċu tartariku (E334), aċċu idrokloriku (E507), u idrossidu tas-sodju, Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
(1) x 1 mg fjala

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini bħala infużjoni, wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku, struzzjonijiet speċjali għat-trattament (ara l-fuljett mal-pakkett)
Ċitotossiku

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-fjala fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull prodott mhux użat jew materjal ta' skart għandu jinterma skont rekwiżiti lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
L-Iżlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/660/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Fjala

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Potactasol 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Potactasol 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVI

Kull fjala fiha 4 mg topotecan (bħala idrokloridu).
Wara r-rikostituzzjoni, 1 ml konċentrat fih 1 mg topotecan.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih mannitol (E421), aċċdu tartariku (E334), aċċdu idrokloriku (E507), u idrossidu tas-sodju. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
(1) x 4 mg fjal

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini bħala infużjoni, wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku, istruzzjonijiet speċjali għat-trattament (ara l-fuljett mal-pakkett)
Ċitotossiku

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-fjala fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN II-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull prodott mhux użat jew materjal ta' skart għandu jinterma skont rekwiżiti lokali

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
L-Iżlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/660/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Fjala

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Potactasol 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI

4 mg.

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni ghal min qed jagħmel użu minnu

Potactasol 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni Potactasol 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni topotecan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew infermiera tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib tiegħek jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

X'hawn f'dan il-fuljett

1. X'inhum Potactasol u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Potactasol
3. Kif għandek tuża Potactasol
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħžen Potactasol
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Potactasol u għalxiex jintuża

Potactasol fih is-sustanza attiva topotecan li jgħin biex jinqatlu ċ-ċelloli tat-tumur.

Potactasol jintuża biex jikkura:

- kanċer tal-ovarji jew kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun li reġa' tfaċċa mill-ġdid wara l-kimoterapija
- kanċer ċervikali avanzat jekk trattament kirurġiku jew radjoterapija m'humiex possibbli. F'dan il-każ trattament b'Potactasol jingħata ma' medicini li fihom cisplatin.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Potactasol

Tużax Potactasol:

- jekk inti allergiku għal topotecan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6);
- jekk qed tredda'.
- jekk l-għadd taċ-ċelluli tad-demem tiegħek huma baxxi wisq. It-tabib tiegħek jgħidlek jekk dan ikun il-każ, skont ir-riżultati tal-aħħar test tad-demem;

Għid lit-tabib/a tiegħek jekk taħseb li xi waħda minn dawn tista' tapplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Tkellem mat-tabib tiegħek qabel tuża Potactasol:

- jekk għandek problemi fil-kliewi. Id-doża tiegħek ta' Potactasol jista' jkun ikollha bżonn tinbidel. Potactasol mhuwiex rakkomandat fil-każ ta' problemi serji tal-kliewi.
- jekk għandek problemi fil-fwied. Potactasol mhuwiex rakkomandat fil-każ ta' problemi serji tal-fwied,
- jekk għandek infjammazzjoni tal-pulmuni b'sinjali ta' sogħla, deni u diffikultajiet biex tiehu n-nifs, ara wkoll is-sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli".

Potactasol jista' jikkawża tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli għat-tagħqid tad-demem (plejtelits). Dan jista' jwassal għal tnixxija qawwija ta' demm minn griehi relattivament żgħar bħal qtugħ ċkejken. F'xi okkażjonijiet rari, jista' jwassal għal aktar tnixxija qawwija ta' demm (emoragija). Kellem lit-tabib/a tiegħek għal parir dwar kif tnaqqas ir-riskju tat-tnixxija tad-demem.

L-incidenza tal-effetti sekondarji hija aktar frekwenti f'pazjenti li għandhom stat ta' saħħa ġenerali li jkun hażin. It-tabib/a i/tqis is-saħħa ġenerali tiegħek waqt il-kura u għandek tgħidlu/tgħidilha jekk għandekx deni, infezzjonijiet jew b'xi mod tkun qed thossok ma tiflaħx.

L-użu fi tfal u addoloxxenti

L-esperjenza fi tfal u adoloxxenti hija limitata u il-kura għalhekk mhijiex rakkomandata.

Medicini oħra u Potactasol

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

Tqala u treddigh

Potactasol m'għandux jintuża għal nisa tqal, hlief jekk ċarament meħtieġ. Jekk tqila jew taħseb li inti, avża minnufih lit-tabib.

Metodi ta' kontraċezzjoni effettiva għandhom jintużaw biex jiġi evitat li nisa jinqabdu tqal jew irġiel ikollhom tfal waqt il-kura b'Potactasol. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Pazjenti li huma ikkonċernati dwar il-fertilità tagħom għandhom jistaqsu lit-tabib tagħhom għal pariri fuq il-fertilità jew għażlietgħall-ippjanar tal-familja qabel ma tinbeda il-kura.

M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'Potactasol.

Sewqan u thaddim ta' magni

Potactasol jista' jġiegħlek thossok għajjen jew dgħajjef. Jekk dan isehh, issuqx u thaddimx magni.

Potactasol fih is-sodju

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) kull fjala, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodju'.

3. Kif għandek tuża Potactasol

Id-doża ta' Potactasol se tiddependi fuq:

- il-marda li qed tiġi kkurata.
- id-daqs ta' ġismek (erja tas-superfiċje imkejla f'metri kwadri)
- ir-rizultati tat-testijiet tad-demem li saru qabel bdiet il-kura
- kemm tiflaħ il-kura

Adulti

Kanċer tal-ovarji u kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun

Id-doża tas-soltu hija 1.5 mg kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darba kuljum għal 5 ijiem. Dan iċ-ċiklu ta' trattament is-soltu jiġi ripetut kull tliet ġimgħat.

Kanċer ċervikali

Id-doża tas-soltu hija 0.75 mg kull metru kwadru tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem darba kuljum għal 3 ijiem. Dan iċ-ċiklu ta' trattament is-soltu jiġi ripetut kull tliet ġimgħat.

Għall-kanċer ċervikali, jingħata ma' medicini oħra kontra l-kanċer li fihom cisplatin. Għal aktar informazzjoni dwar cisplatin, jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett korrispondenti mal-pakkett.

Pazjenti b'indeboliment renali

It-tabib tiegħek jista' jeħtieġ li jnaqqas id-doża tiegħek bbażati fuq il-funzjoni tal-kliwi tiegħek.

Kif jiġi ppreparat Potactasol

Topotecan jinħareġ bhala trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. It-trab irid jinħall fl-ilma, u l-konċentrat li jirriċulta jiġi dilwit aktar qabel ma jingħata.

Kif jinghata Potactasol

Tabib jew infermier itik id-doża rikostitwita u dilwita tas-soluzzjoni ta' Potactasol bhala infużjoni (drupp), isoltu god-driegħ, fuq medda ta' madwar 30 minuta.

Jekk tinghata iżżejjed Potactasol

Peress li din il-medicina qed tinghata mit-tabib jew infermier tiegħek, huwa improbabbli li inti ser tinghata iżżejjed. Fl-eventwalità improbabbli ta' doża eċċessiva, it-tabib tiegħek ser isegwik għall-effetti sekondarji. Ghid lit-tabib tiegħek jew infermier tiegħek jekk għandek xi tħassib dwar l-ammont ta' medicina li tirċievi.

4. Effetti sekondarji li jista' jkollu

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Effetti sekondarji serji:

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek **minnufih** jekk tesperjenza kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin. Dawn ikollhom mnejn jeħtieġu li tittiehed l-isptar u jistgħu anki jipperikolaw il-ħajja.

- **Infjezzjonijiet** (komuni ħafna; jistgħu jaffettwaw lil aktar min persuna 1 minn kull 10), b'sinjali bhal:
 - deni
 - il-kundizzjoni ġenerali tiegħek tmur lura sew
 - sintomi lokali bhal ġriżmejk jaharquk jew ħruq meta tgħaddi l-awrina
 - uġiġħ ta' żaqq qawwi, deni u possibilment dijareja (rarament bid-demmm) jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-musrana (kolite newtopenika).

Potactasol jista' jnaqqaslek il-ħila tiegħek li tiġġieled l-infjezzjonijiet.

- **Infjammazzjoni tal-pulmun** (rari; jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000), b'sinjali bhal:
 - diffikultà biex tieħu n-nifs
 - sogħla
 - deni

Ir-riskju li tiżviluppa din il-kundizzjoni severa (mard interstizjali tal-pulmun) huwa oġġla jekk bhalissa għandek problemi tal-pulmun, jew jekk hadt tratterment qabel bir-raġġi jew medicini li effettwawlek il-pulmun, ara wkoll is-sezzjoni 2 "Twiissijiet u Prekawzjonijiet". Din il-kundizzjoni tista' tkun fatali.

- **Reazzjonijiet allergiċi severa (Anafilattiċi)** (rari; jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruħ), b'sinjali bhal:
 - nefha tal-wiċċ, xofftejn, ilsien jew ġriżmejn, diffikultà biex tieħu nifs, pressjoni tad-demmm baxxa, sturdament u raxx bil-ħakk.

Effetti sekondarji oħra b'Potactasol jinkludu:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn 10)

- Tħossok ġeneralment debboli u għajjen/a, li jistgħu jkunu sintomi ta' tnaqqis fl-għadd taċ-ċellooli ħomor tad-demmm (anemija temporanja). F'ċerti każi jista' jkun ikollok bżonn trasfużjoni tad-demmm.
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċellooli bojod tad-demmm (lewkoċiti) jiċċirkolaw fid-demmm. Numru annormalment baxx ta' granuloċiti newtrofili (tip ta' ċellooli bajda tad-demmm) fid-demmm, bi jew mingħajr deni.
- Tbenġil jew fsada mhux tas-soltu, xi kultant severi, ikkawżati minn tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tat-tgħaqqid tad-demmm (plejtelits).
- Tnaqqis fil-piż u nuqqas t'aptit (anoressija); għeja; debbulizza
- Tħoss dardir (nawsja); rimettar; dijarea; uġiġħ fl-istonku; stitikezza

- Infjammazzjoni ta' ġewwa l-ħalq u tal-pajp tal-ikel.
- Deni
- Telf ta' xagħar

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10)

- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) (inkluż raxx)
- Livell annormalment għoli ta' bilirubina, prodott sekondarju li jipproduċi l-fwied waqt it-tkissir taċ-ċelloli ħomor tad-demem. Is-sintomi jafu jinkludu ġilda safra (suffejra).
- Tnaqqis fin-numru taċ-ċelloli kollha tad-demem (pancitopenija).
- Ma thossokx f'sikte
- Infezzjoni serja tad-demem, li tista' tkun fatali.
- Ħakk

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 1,000)

- Nefha kkawzata minn akkumulazzjoni ta' fluwidu (anġjoedema) eż. Madwar l-ġhajnejn u x-xofftejn kif ukoll l-idejn, is-saqajn u l-gerżuma. Jekk severa tista' tikkawża diffikultajiet respiratorji.
- Raxx li jġegħlek thokk (jew horriqija)

Effetti sekondarji rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10,000)

- Uġiġħ hafif u infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni minħabba għoti aċċidentali tal-prodott mediċinali fit-tessut tal-madwar (estravazzjoni) eż. permezz ta' tnixxija.

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

- Uġiġħ qawwi fl-istonku, dardir, rimettar tad-demem, ippurgar iswed jew imdemmi (sintomi possibbli ta' perforazzjoni gastro-intestinali).
- Selhiet fil-ħalq, diffikultà biex tibra', uġiġħ addominali, dardir, rimettar, dijarea, ippurgar bid-demem (sinjali u sintomi possibbli ta' infjammazzjoni tal-inforra ta' ġewwa tal-ħalq, fl-istonku u/jew fil-musrana [infjammazzjoni tal-mukuża]).

Jekk inti qieghda tiġi kkurata għall-kanċer ċervikali, inti jista' ikollok effetti sekondarji mill-mediċina l-oħra (cisplatin) li inti se tingħata flimkien ma' Potactasol.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib jew infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

Bir-rappurtar ta' effetti sekondarji inti tista' tgħin tipprovdi aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Potactasol

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Żomm il-fjala fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Ħzin wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Istabbiltà kimika u fiżika tal-konċentrat ġiet murija għal 24 siegħa f' temperatura ta' $25 \pm 2^\circ\text{C}$, f'kondizzjonijiet tad-dawl normali u 24 siegħa f' 2°C sa 8°C , protett mid-dawl.

L-istabbiltà fiżiko-kimika tas-soluzzjoni tal-prodott mediċinali miksuba wara d-dilwizzjoni fis-soluzzjonijiet għall-infużjoni (NaCl 0.9% u Glukosju 5%) giet demonstrata għal 4 sigħat f'temperatura tal-kamra, f'kundizzjonijiet normali tad-dawl, fuq kampjuni rikostitwiti u maħżuna għal 12-il siegħa u rispettivament 24 siegħa f'temperatura $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ u mbagħad dilwit.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħin u il-kundizzjonijiet tal-ħażna ta' waqt l-użu qabel jintuż huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C , sakemm ir-rikostituzzjoni/dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi ikkontrollati u vvalidati.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali għal materjal ċitotossiku.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Potactasol

- Is-sustanza attiva hija topotecan. Kull fjala fiha 1 mg jew 4 mg ta' topotecan (bħala hydrochloride). Wara r-rikostituzzjoni kull 1 ml konċentrat fih 1 mg topotecan.
- L-ingredjenti l-oħra huma: mannitol (E421), aċdu tartariku (E334), aċdu idrokloriku (E507) u idrossidu tas-sodju (ara sezzjoni 2).

Id-Dehra ta' Potactasol u l-kontenuti tal-pakkett

Potactasol jiġi fi fjali Tip 1 tal-ħgieg bla kulur, b'tapp brombutiliku griż u sigilli tal-aluminju b'għotjien tal-plastik li jitfaqqgħu. Fjali jistgħu jew ma jistgħux jiġu miksija b'kontenitur protettiv. Fjali fihom jew 1 mg jew 4 mg ta' topotecan.

Kull pakkett fih fjala.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
L-Iżlanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Dan il-fuljett kien rivedutl-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa:

Potactasol

STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Rikostituzzjoni u dilwizzjoni qabel l-amministrazzjoni

Qabel l-infużjoni, Potactasol fi trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jiġi rrikostitwit b'volum xieraq ta' ilma għall-injezzjonijiet, kif ġej:

- Potactasol 1 mg b'1.1 ml ilma għall-injezzjonijiet (billi għandu 10 % żejjed)
- Potactasol 4 mg b'4 ml ilma għall-injezzjonijiet

Ir-rikostituzzjoni tiriulta f'konċentrat li fih 1 mg topotecan kull ml. Dan il-konċentrat (1 mg/ml) għandu jiġi dilwit qabel l-amministrazzjoni.

Il-volum tal-konċentrat rikostitwit li jikkorrispondi għad-doża individwali kkalkulata, għandu jkompli jiġi dilwit jew b'klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9 %) jew 5 % w/v glukożju biex jagħti konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 u 50 mikrogramma kull ml fis-soluzzjoni għall-infużjoni, per eżempju:

	Volum għal soluzzjoni ta' 25 mikrogrammi/ml	Volum għal soluzzjoni ta' 50 mikrogrammi/ml
1 ml of 1 mg/ml soluzzjoni topotecan	Żid 39 ml biex tagħti 40 ml	Żid 19 ml biex tagħti 20 ml
4 ml of 1 mg/ml soluzzjoni topotecan	Żid 156 ml biex tagħti 160 ml	Żid 76 ml biex tagħti 80 ml

Hżin wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Istabbiltà kimika u fiżika tal-konċentrat giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ta' $25 \pm 2^\circ\text{C}$ f'kundizzjonijiet tad-dawl normali, u għal 24 siegħa f' 2°C sa 8°C meta protett mid-dawl.

L-istabbiltà kimika u fiżika tas-soluzzjoni miksuba **wara d-dilwizzjoni** tal-konċentrat f' soluzzjoni ta' klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni jew 50 mg/ml (5 %) soluzzjoni ta' glukożju għall-infużjoni ntweriet għal 4 sigħat b'temperatura ta' $25 \pm 2^\circ\text{C}$, f'kundizzjonijiet ta' dawl normali. Il-konċentrati ttestjati nħażnu f'temperatura ta' $25 \pm 2^\circ\text{C}$ għal 12-il siegħa and 24 siegħa rispettivament wara r-rikostituzzjoni, u mbagħad dilwiti.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet tal-ħżin waqt l-użu qabel u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa b'temperatura ta' 2°C sa 8°C , sakemm ma tkunx seħħet rikostituzzjoni/dilwizzjoni f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vvalidati.

Immaniġġar u rimi

Għandhom jiġu addotati l-proċeduri normali għall-immaniġġar u rimi ta' prodotti mediċinali kontra t-tumuri:

- Il-haddiema jridu jiġu mharrġa kif jiddilwu l-prodott mediċinali.
- Haddiema nisa li jkun qal m'għandhomx jithallew jaħdmu b'dan il-prodott il-mediċinali.
- Waqt id-dilwizzjoni l-haddiema li jkun qad jippreparaw dan il-prodott mediċinali għandhom jilbsu ilbies protettiv waqt ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni li jinkludi l-ilbies ta' maskra, nuċċali biex iħares l-għajnejn u ngwanti.

- Kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-ġhajnejn għandu jiġi trattat immedjatament b'ammonti kbar ta' ilma.
- L-affarijiet kollha li ntużaw għall-ġhoti tal-medicina jew għat-tindif ta' wara, inklużi l-ingwanti, għandhom jitpoġġew f'boroż speċjali għar-rimi ta' skart b'riskju għoli li wara jiġu maħruqa b'temperatura għolja.