

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Topotecan Actavis 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull fjala fiha 1 mg topotecan (bħala idrokloridu).

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull fjala fiha 0.52 mg (0.0225 mmol) sodju.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, 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'kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun (SCLC) li reġa' tfaċċa u li għalihom trattament mill-għid bit-terapija ewlenija m'huwiex 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 jehtiegu intervall sostnut mingħajr trattament biex jiġġustifika trattament biż-żewġ mediċini flimkien (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-użu ta' topotecan għandu jkun limitat għal dipartimenti speċjalizzati fl-amministrazzjoni tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jiġi amministrat biss taħt l-osservazzjoni ta' tabib li għandu esperjenza fl-użu tal-kimoterapija (ara sezzjoni 6.6).

Požoloġija

Meta 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-għadd ta' newtrofili ta' $\geq 1.5 \times 10^9/l$, għadd ta' plejtlits ta' $\geq 100 \times 10^9/l$, u livell ta' emoglobina ta' ≥ 9 g/dl (wara t-trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

Karċinoma 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'

tljet ġimghat 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' jiġi amministrat hlief jekk l-għadd tan-newtrofili jkun $\geq 1 \times 10^9/l$, l-għadd ta' plejtlits ikun $\geq 100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun ≥ 9 g/dl (wara trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

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

Jekk jintgħażel it-tnaqqis tad-doża għall-pazjenti li jgarrbu newtrogenija severa (l-għadd 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 $25 \times 10^9/l$. Fi studji kliniċi li saru, topotecan ma baqax jingħata jekk id-doża kienet tnaqqset għal 1.0 mg/m^2 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 għal 30 minuta kuljum fil-jiem 1, 2 u 3. Cisplatin huwa amministrat bħala infużjoni ġol-vina fil-jum 1 f'id-doża ta' $50 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ u wara tingħata id-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' jiġi amministrat hlief jekk l-għadd tan-newtrofili jkun aktar minn jew $1.5 \times 10^9/l$, l-għadd ta' plejtlits ikun aktar minn jew $100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun aktar minn jew 9 g/dl (wara trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

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

Jekk jintgħażel it-tnaqqis tad-doża għall-pazjenti li jgarrbu newtrogenija severa (l-għadd ta' newtrofili inqas minn $0.5 \times 10^9/l$) 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-għadd tal-plejtlits jaqa' taħt $25 \times 10^9/l$.

Id-doża f'pazjenti b'indeboliment renali

Monoterapija (Karċinoma taċ-Ċelluli ż-Żgħar tal-Pulmun)

M'hemmx biżżejjed informazzjoni biex ikun hemm rakkommandazzjonijiet għal pazjenti li għandhom tneħħija tal-krejinina ta' <20 ml/min. Il-ftit informazzjoni li teżisi tindika li id-doża trid titnaqqas f'pazjenti li jbatu minn indeboliment moderat tal-kliwi. Id-doża ta' topotecan rakkommandata f'monoterapija f'pazjenti b'karċinoma taċ-Ċelluli ż-Żgħar tal-pulmun u li għandhom tneħħija tal-krejinina ta' bejn 1-20 u 21-39 ml/min hija ta' $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ 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 rakkommandat li tiġi kkonsultata l-informazzjoni kompleta ta' kif jiġi preskritt cisplatin għall-parir dwar tnaqqis jew tkompli ta' tad-doża.

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fit-tfal hija limitata, u b'hekk ma tista' tingħata l-ebda rakkommandazzjoni għat-trattament tat-tfal b'Topotecan Actavis. (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Topotecan Actavis huwa għal infużjoni fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni. Għandu jiġi rikostitwit u għandu jiġi dilwit iktar qabel l-użu (ara sezzjoni 6.6).

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel l-immanigġjar u l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali
Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali għandhom jitwettqu minn persunal imharreġ. Il-preparazzjoni trid titwettaq f'żona apposta taht kundizzjonijiet aseptiċi. Għandhom jintlibsu ingwanti, nuċċali, ġagaga u maskra protettivi xierqa u li jinfremew. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet sabiex jiġi evitat li l-prodott mediċinali jiġi aċċidentalment f'kuntatt mal-ghajnejn. Fil-każ ta' kuntatt mal-ghajnejn, baħbah b'ammonti kbar ta' ilma. Fittex imbagħad il-parir ta' tabib. Fil-każ ta' kuntatt mal-ġilda, aħsel sew u bir-reqqa l-parti mteqna b'ammont kbir ta' ilma. Dejjem aħsel idejk wara li tneħhi l-ingwanti. Ara sezzjoni 6.6.

Nisa tqal fil-persunal m'għandhomx imissu mal-preparazzjoni ċitotossika.

4.3 Kontroindikazzjonijiet

Topotecan huwa kontroindikata f'pazjenti li

- għandhom ipersensittività qawwija għas-sustanza attiva jew kwalunkwe mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- ikunu qed ireddegħu (ara sezzjoni 4.6)
- qabel ma bdew l-ewwel kors diġà jkollhom depressjoni qawwija tal-mudullun, kif muri mil-linja bazi 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 jsir eżami shih tal-għadd taċ-ċelluli tad-demmi li jinkludi plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

Bhal prodott 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-newtropenija kkawżata minn topotecan tista' tikkawża l-kolite newtropenika. Fi provi kliniċi b'topotecan, ġew irrappurtati każijiet ta' mewt minhabba l-kolite newtropenika. F'pazjenti li jkollhom deni, newtropenija, u tip t'uġiġh ta' żaqq kompatibbli, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità ta' kolite newtropenika.

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, kanċer tal-pulmoni, esponiment toraċiku għar-radjażzjoni u użu ta' sustnazi pnemmotossiċi 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 għidha ta' ILD.

Monoterapija ta' topotecan u topotecan flimkien ma' cisplatin huma assoċjati b'mod komuni ma' tromboċitopenja klinikament rilevanti. Din għandha tiġi kkunsidrata meta topotecan jingħata b'riċetta ta' tabib, eż. f'każ li pazjenti li għandhom riskju oġġa 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 oġġa 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 sa l-istat 3 ta' saħħa.

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 mhuwiex rakkomandat.

Numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) ingħataw topotecan għol-vini fl-ammont ta' 1.5 mg/m^2 għal haġest ijiem kull tliet ġimgħat. Tnaqqis fit-tneħħija ta' topotecan ġiet osservata. Madanakollu m'hemmx biżżejjed informazzjoni biex tkun hemm rakkomandazzjoni ta' doża f'dan il-grupp ta' pazjenti.

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji ta' interazzjoni farmakokinetiċi umani *in vivo*.

Topotecan ma jinibixxi l-enzimi umani P450 (ara sezzjoni 5.2). Fi studju intravenuż li sar fuq pazjenti, il-ko-amministrazzjoni ta' granisetron, ondansetron, morfina jew kortikosteroidi ma jidhirx 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 li titnaqqas id-doża ta' kull waħda minn dawn il-prodotti mediċinali biex tittejjeb it-tollerabilità. Madanakollu, meta jiġu 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' tittejjeb 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/m^2 /jum għal 5 ijiem konsekuttivi) u cisplatin (60 mg/m^2 /jum fil-Jum 1) ġew amministrati lill-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 treddiġh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Bħal fil-każ ta' kull kemoterapija ċitotossika, jingħata l-parir tal-użu ta' metodi kontraċettivi effettivi meta wiehed mis-shab ikun qed jiġi ttrattat b'topotecan.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

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 ċitotossiċi oħra, topotecan jista' jikkawża ħsara lill-fetu u għalhekk nisa bil-potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jiġu infurmati biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt it-terapija bit-topotecan.

Tqala

Jekk topotecan jintuża waqt it-tqala, jew 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). Għalkemm mhux maghruf jekk topotecan jgħaddix fil-halib 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, bhal fil-każ ta' prodotti mediċinali ċitossiċi ohra, topotecan huwa ġenotossiku u l-effetti fuq il-fertilità, inkluża l-fertilità masikili, ma jistgħux jiġu esklużi.

4.7 Effetti fuq il-hila tas-sewqan u t-thaddim tal-magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Summarju tal-profil tas-sigurtà

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 tal-effetti avversi għal topotecan meta jingħata flimkien ma' cisplatin fi provi kliniċi tal-kanċer ċervikali huwa konsistenti ma' dak li ntweraw b' monoterapija ta' topotecan. It-tossiċità ematologika totali hija anqas f'pazjenti trattati b'topotecan flimkien ma' cisplatin meta mqabbla ma' monoterapija b' topotecan, izda oġġla milli b'cisplatin waħdu.

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

It-tagħrif integrat ta' sikurezza għal monoterapija b'topotecan huma ppreżentati hawn taht.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet

Komuni hafna infezzjonijiet

Komuni Sepsis¹

¹Fatalitajiet dovuti għal sepsis ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'topotecan (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni hafna: newtrogenija bid-deni

newtrogenija (ara disturbi gastrointestinali taht)

tromboċitopenija
anemija
lewkopenija
panċitopenija
Komuni
Mhux magħruf: fsada severa (assoċjata ma' tromboċitopenija)

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni: reazzjoni ta' sensittività eċċessiva inkluż raxx.
Rari: reazzjoni anafilattika,
angodema
urtikarja.

Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni ħafna anoressija (li tista' tkun severa)

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

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

Disturbi gastrointestinali

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

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

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni iperbilirubinanemija

Disturbi tal-ġilda u tat-tessuti taħt il-ġilda

Komuni ħafna: alopeċja

Komuni: ħakk

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' amministrazzjoni

Komuni ħafna: deni
astenija
ghejja

Komuni: feqfa

Rari ħafna: estravażazzjoni³.
³Estravażazzjoni ġiet irrappurtata rarament. Ir-reazzjonijiet kienu ħfief u ġeneralment ma kellhomx bżonn terapija speċifika.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi elenkati hawn fuq għandhom il-potenzjal li jiġru bi frekwenza oghla f'dawk il-pazjenti bi stat ta' saħħa ħażina (ara sezzjoni 4.4).

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ematoloġiċi

Newtropsenja: Severa (għadd ta' newtrofilu $<0.5 \times 10^9/l$) wara l-ewwel kors instabet f'55 % tal-pazjenti li damet $\geq$ sebat ijiem f'20 % u b'kolloxx f'77 % tal-pazjenti (39 % tal-korsijiet). Flimkien ma' newtropsenja severa, kien hemm inċidenza ta' deni jew infezzjoni f'16 % tal-pazjenti waqt l-ewwel kors u b'kolloxx f'23 % tal-pazjenti (6 % tal-korsijiet). Iż-żmien medjan għal bidu ta' newtropsenja severa kien disat ijiem u hadet tul medjan ta' sebat ijiem. Newtropsenja 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'newtropsenja severa kif ukoll dawk li ma żviluppawx newtropsenja severa), 11 % (4 % tal-korsijiet) kellhom d-denji u 26 % (9 % tal-korsijiet) qabdithom infezzjoni. Barra minn hekk, 5 % tal-pazjenti ttrattati (1 % tal-korsijiet) kellhom sepsis (ara sezzjoni 4.4).

Tromboċitopenja: Severa (plejtlits inqas minn $25 \times 10^9/l$) 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' tromboċitopenja severa kienet il-15-il jum u hadet tul medjan ta' hamest ijiem. Trasfuzjonijiet ta' plejtlits ingħataw f'4 % tal-korsijiet. Rapporti ta' konsegwenzi sinifikanti assoċjati ma' tromboċitopenja inkluż fatalitajiet minhabba fsada tat-tumuri ma kienux frekwenti.

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

Mhux ematoloġiċi

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

Ġie rrapportat ukoll uġiġħ ta' żaqq hafif f'4 % tal-pazjenti.

Għeja kienet irrappurtata bejn wiehied u iehor f'25 % tal-pazjenti u astenija f'bejn wiehied u iehor 16 % tal-pazjenti waqt li kienu qed jieħdu topotecan. Inċidenza ta' għeja u astenija severa (skala 3 jew 4) kienet ta' 3 u 3 % rispettivament.

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

Anoreksja (12 %), telqa (3 %) u iperbilrubinimja (1 %) kienu grajjiet serji oħra li ġew osservati f'pazjenti u li kienu, jew setgħu kienu, assoċjati ma' kura b'topotecan.

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportat reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi ġew irrappurati f'pazjenti li qegħdin jiġu kkurati b'topotecan ġol-vina (sa 10 darbiet tad-doża rakkomandata) u kapsuli topotecan (sa 5 darbiet tad-doża rakkomandata). Is-sinjali osservati u sintomi għal doża eċċessiva kienu konsistenti mal-avvenimenti mhux mixtieqa magħrufa assoċjati ma' topotecan (ara sezzjoni 4.8). Il-kumplikazzjonijiet primarji ta' doża eċċessiva huma soppressjoni tal-mudullun u mukosite. Barra minn hekk, enzimi epatiċi elevati ġew irrappurati ma' doża eċċessiva ta' topotecan ġol-vina.

M'hemm l-ebda antidot maghruf għal doża eċċessiva ta' topotecan. Madanakollu l-immaniġjar għandhu jkun kif klinikament indikata jew kif rakkomandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn disponibbli.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi oħra, kodiċi.ATC: L01XX17.

L-attività ta' topotecan kontra t-tumuri tikkonsisti fl-inibizzjoni ta' topoisomerase-I, li hija enżima partikolarment involuta fir-replikazzjoni ta' DNA minhabba li tliġġem l-istrejn tat-tidwir introdott qabel il-*moving replication fork*. Topotecan jinibixxi topoisomerase-I billi jstabilizza lill-kumpless 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.

SCLC li reġa' feġġ

Prova klinika tal-fażi III (studju 478) qabblet topotecan orali flimkien ma' l-Aktar Kura ta' Appoġġ (BSC - Best Supportive Care) (n = 71) ma' BSC waħdu (n = 70) f'pazjenti li t-tkanċer tagħhom reġa' feġġ wara t-terapija ewlenija (żmien medjan għall-progressjoni [TTP] mi-terapija ewlenija: 84 jum għal-terapija b'topotecan orali + BSC, 90 jum għall-BSC) u li għalihom traktament iehor b'kimoterapija li tingħata fil-vina ma kienx ikkunsidrat xieraq. It-topotecan orali mal-grupp BSC kellu titjib statistiku sinifikanti fis-soppravivenza 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-soppravivenza medjana għall-pazjenti trattati b'topotecan + BSC kienet ta' 25.9 ġimgħat (95 % C.I. 18.3, 31.6) meta mqabbel ma' 13.9 ġimgħat (95 % C.I. 11.1, 18.6) għall-pazjenti li rċewew BSC waħdu (p = 0.0104).

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

Prova waħda tal-Fażi II (studju 065) u studju wieħed tal-Fażi III (studju 396) tmexxew sabiex tiġi evalwata l-effikaċja 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 tixtiebah fil-pazjenti b'SCLC sensitiv li reġa' feġġ f'pazjenti li rraportaw dwarhom infushom valutazzjoni mhux mogħmija ta' skala ta' sintomi għal wieħed minn dawn iż-żewġ studji.

Tabella 1. Sommarju ta' soppravivenza, 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)
Soppravivenza medjana (ġimghat) (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 (ġimghat) (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 prova oħra aleatorja tal-fazi III li qabblet topotecan li jinghata fil-vina ma' ċiklofosfamid, doxorubicin u vincristine (CAV) f'pazjenti b'SCLC sensitiv li reġa' fegġ, 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). Soppravivenzi medji għaž-żewġ gruppi kienu 25.0 u 24.7 ġimghat rispettivament. Il-proporzjon ta' periklu għas-soppravivenza ta' topotecan li jinghata 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 fegġet il-marda li kienet sensitiva għat-terapija ewlenija, kien ta' 20.2 %. Is-soppravivenza 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 prova klinika aleatorja u kumparattiva tal-fazi III immexxija mill-Grupp tal-Onkoloġija Ginekoloġika (GOG-0179), topotecan flimkien ma' cisplatin (n = 147) ġie mqabbel ma' cisplatin wahdu (n = 146) għat-trattament ta' karċinoma ċervikali, persistenti, li reġgħet fegġet jew fl-istat IVB, ikkonferma istoloġikament fejn trattament kurattiv b'kirurgija u/jew radjazzjoni ma kienx ikkunsidrat xieraq. Topotecan flimkien ma' cisplatin kellu benefiċċju fis-soppravivenza totali li kien statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' monoterapija b'cisplatin wara aġġustament għall-analizi interim (Log-rank p = 0.033).

Tabella 2 Riżultati tal-Istudju Studju GOG-0179

Popolazzjoni ITT		
	Cisplatin 50 mg/m ² d.1 q21 d.	Cisplatin 50 mg/m ² d.1 + Topotecan 0,75 mg/ m ² dx3 q21
Soppravivenza (xhur)	(n = 146)	(n = 147)
Medjan (95 % C.I.)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Proporzjon ta' periklu (95 % C.I.)	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
Soppravivenza (xhur)	(n = 46)	(n = 44)
Medjana (95 % C.I.)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Proporzjon ta’ periklu (95 % C.I.)	0.51 (0.31, 0.82)	
Pazjenti li qabel kienu hadu Kimoradjuterapija b’Cisplatin qabel		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
Soppravivenza (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 % C.I.)	0.85 (0.59, 1.21)	

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

Popolazzjonijiet pedjatriċi

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

Fi prova *open-label* li kienet tinvolvi t-tfal (n = 108, varjazzjoni fl-età: trabi sa 16-il sena) b'tumuri li reġghu feġġew jew solidi progressivi, topotecan inbeda f'doża ta' 2.0 mg/m² moghtija bhala infużjoni ta' 30 minuta ghal 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 rabdomijiosarkoma. Attivitá 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-sew idher fl-adulti. F'dan l-istudju, sitta u erbghin (43 %) pazjent irċewew G-CSF fuq medda ta' 192 (42.1 %) kors; hamsa u sittin (60 %) rċewew transfużjonijiet ta' Celluli Homor tad-Demm Ippakkjati u hamsin (46 %) irċewew plejtlits 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 bhala 2.0 mg/m²/jum ma' G-CSF u 1.4 mg/m²/jum minghajr G-CSF fi studju farmakokinetiku f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi refrattarji (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara li topotecan inghata gol-vina f'doži ta' 0.5 sa 1.5 mg/m² bhala infużjoni ta' 30 minuta kuljum ghal hamest ijiem, topotecan wera tnehhija għolja fil-plażma ta' 62 l/h (SD 22), li tikkorrispondi għal bejn wiehied u iehor 2/3 tač-ċirkolazzjoni tad-demmi 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' dożaġġ. L-erja taht il-kurva żdiedet bejn wiehied u iehor fi proporzjoni maż-żieda tad-doża. Hemm ftit jew l-ebda akkumulazzjoni ta' topotecan b'dożaġġ ripetut ta' kuljum u ma hemm ebda evidenza ta' bidla fil-PK wara doži multipli. Studji prekliniċi jindikaw li l-irbit tal-protejina tal-plażma tat-topotecan huwa baxxa (35 %) u d-distribuzzjoni bejn ċelluli tad-demmi u plazma kienet pjuttost omoġenea.

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

Il-metabolizmu jghodd 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 ta' anqas minn 10 % kemm għal topotecan kif ukoll għal topotecan lactone. Metabolit O-glucuronidation ta' topotecan u N-desmethyl topotecan ġew identifikati fl-awrina.

L-irkupru totali ta' materjali li għandhom x'jaqsmu mal-prodott mediċinali wara l-hames dozi ta' topotecan li nġataw darba kuljum kien ta' 71-76 % tad-doża amministrata fil-vina. Bejn wiehded u iehor 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 ikkontribbwixxiet għal medja (*mean*) ta' anqas minn 7 % (bejn 4-9 %) tat-total tal-materjali li għandhom x'jaqsmu mal-prodott mediċinali 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 żgħira ta' topotecan N-demetilat. In vitro, topotecan ma inibixxiex l-enzimi 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-jum 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).

It-tneħħija mill-plażma f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) naqset għal bejn wiehded u iehor 67 % meta għet imqabbla ma' dik f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-*half-life* tat-topotecan żdied b'bejn wiehded u iehor 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 għet imqabbla ma' dik fil-pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll.

It-tneħħija mill-plażma f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina 41-60 ml/min.) naqset għal bejn wiehded u iehor 67 % meta għet 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-kliwi moderat, it-tneħħija mill-plażma għet imnaqqsa għal 34 % tal-valur f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il- *half-life* medja żdied minn 1.9 sigħat għal 4.9 sigħat.

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).

Pedjatrija

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

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kiniku dwar is-sikurezza 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-tossiċità 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 karċinogenu ta' topotecan ma ġiex studjat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Mannitol (E421)
Aċdu tartariku (E334)
Aċdu idrokloriku (E507)
Idrossidu tas-sodju

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali ma jistax jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn għajr dawk imsemmija fis-sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fjali
Tlett snin

Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti

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

L-istabilità kimika u fizika 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 mikrobijologiku, 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 asemiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Fjala Tip I tal-ħġieġ bla kulur (5 ml), tapp brombutiliku griż u sigill tal-aluminju b'għatu tal-plastik li jitfaqqaq li fiha 1 mg topotecan. Kull fjala hija miksija go komma ta' protezzjoni.

Topotecan Actavis huwa disponibbli f'kartun li fihom 1 fjala u 5 fjali. Mhux kull daqs tal-pakketti jistgħu jiġu kkummerċjalizzati.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal trattament ieħor

Fjali ta' Topotecan Actavis ta' 1 mg iridu jiġu rikostitwiti b'1.1 ml ta' ilma għal injezzjonijiet. Peress illi Topotecan fih 10 % żejjed, il-konċentrat ċar huwa ta' kulur isfar ċar u jipprovdi 1 mg għal kull ml ta' topotecan. Il-volum approprijat tat-taħlita rikostitwita jrid jerġa' jiġi dilwit ma' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) klorur tas-sodju għall-injezzjoni jew inkella ma' 50 mg/ml (5 %) soluzzjoni tal-glukożju għall-infużjoni ġol-vina, sabiex ikun hemm konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 u 50 mikrogramma/ml.

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

1. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali għandhom jitwettqu minn persunal imħarreg.
2. Il-preparazzjoni trid titwettaq f'żona apposta taht kundizzjonijiet aseptiċi.
3. Għandhom jintlibsu ingwanti, nuċċali, ġaġaga u maskra protettivi xierqa u li jintremew.
4. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet sabiex jiġi evitat li l-prodott mediċinali jiġi aċċidentalment f'kuntatt mal-ghajnejn. Fil-każ ta' kuntatt mal-ghajnejn, baħbah b'ammonti kbar ta' ilma. Fittex imbagħad il-parir ta' tabib.
5. Fil-każ ta' kuntatt mal-ġilda, aħsel sew u bir-reqqa l-parti milquta b'ammont kbir ta' ilma. Dejjem aħsel idejk wara li tneħhi l-ingwanti.
6. Nisa tqal fil-persunal m'għandhomx imissu mal-preparazzjoni ċitotossika.
7. Għandhom jittiehdu kura u prekawzjonijiet xierqa għar-rimi ta' oġġetti (siringi, labar eċċ) użati għar-rikostituzzjoni u/jew id-dilwizzjoni ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi. Kull prodott mhux użat jew materjal ta' skart għandu jintrema skont rekwiżiti lokali. L-affarijiet kollha li ntużaw għall-ghoti tal-mediċina jew it-tindif ta' wara, inkluż l-ingwanti, għandhom jitpoġġew f'boroż speċjali għal materjal ta' riskju għoli għall-inċinerazzjoni b'temperaturi għolja. Skart likwidu jista' jiġi fflaxxat billi jintefgħu ammont kbar ta' ilma fuqu.

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

Actavis Group PTC ehf.
Rekjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
L-Iżlanda

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Lulju 2009
Data ta' l-aħhar tiġdid tal-awtorizzazzjoni: 6 ta' Ġunju 2014

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Topotecan Actavis 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull fjala fiha 4 mg topotecan (bħala idrokloridu).

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull fjala fiha 2.07 mg (0.09 mmol) sodju.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, 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'kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun (SCLC) li reġa' tfaċċa u li għalihom trattament mill-għid bit-terapija ewlenija m'huwiex ikkunsidrat xieraq (ara sezzjoni 5.1).

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-użu ta' Topotecan għandu jkun limitat għal dipartimenti speċjalizzati fl-amministrazzjoni tal-kimoterapija ċitotossika u għandu jiġi amministrat biss taħt l-osservazzjoni ta' tabib li għandu esperjenza fl-użu tal-kimoterapija (ara sezzjoni 6.6).

Pożoloġija

Meta 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-għadd ta' newtrofilu ta' $\geq 1.5 \times 10^9/l$, għadd 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 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'

tlit gimgħat 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' jiġi amministrat hlief jekk l-għadd tan-newtrofili jkun $\geq 1 \times 10^9/l$, l-għadd ta' plejtlits ikun $\geq 100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun ≥ 9 g/dl (wara trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

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

Jekk jintgħażel it-tnaqqis tad-doża għall-pazjenti li jgarrbu newtrogenija severa (l-għadd 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 $25 \times 10^9/l$. Fi studji kliniċi li saru, topotecan ma baqax jingħata jekk d-doża kienet tnaqqset għal 1.0 mg/m^2 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 għal 30 minuta kuljum 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' jiġi amministrat hlief jekk l-għadd tan-newtrofili jkun aktar minn jew $1.5 \times 10^9/l$, l-għadd ta' plejtlits ikun aktar minn jew $100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun aktar minn jew 9 g/dl (wara trasfużjoni, jekk ikun hemm bżonn).

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

Jekk jintgħażel it-tnaqqis tad-doża għall-pazjenti li jgarrbu newtrogenija severa (l-għadd ta' newtrofili inqas minn $0.5 \times 10^9/l$) 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-għadd tal-plejtlits jaqa' taħt $25 \times 10^9/l$.

Id-doża f'pazjenti b'indeboliment renali

Monoterapija (Karċinoma taċ-Ċelluli ż-Żgħar tal-Pulmun)

M'hemmx biżżejjed informazzjoni biex ikun hemm rakkommandazzjonijiet għal pazjenti li għandhom tneħħija tal-krejinina ta' <20 ml/min. Il-ftit informazzjoni li teżisi tindika li d-doża trid titnaqqas f'pazjenti li jbatu minn indeboliment moderat tal-kliwi. Id-doża ta' topotecan rakkommandata f'monoterapija f'pazjenti b'karċinoma taċ-Ċelluli ż-Żgħar tal-pulmun u li għandhom tneħħija tal-krejinina ta' bejn 1-20 u 39 ml/min hija ta' $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ 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 rakkommandat li tiġi kkonsultata l-informazzjoni kompleta ta' kif jiġi preskritt cisplatin għall-parir dwar tnaqqis jew tkompli ta' tad-doża.

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fit-tfal hija limitata, u b'hekk ma tista' tingħata l-ebda rakkommandazzjoni għat-trattament tat-tfal b'Topotecan Actavis. (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Topotecan Actavis huwa għal infużjoni fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni. Għandu jiġi rikostitwit u għandu jiġi dilwit iktar qabel l-użu (ara sezzjoni 6.6).

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel l-immanigġjar u l-amministrazzjoni tal-prodott mediċinali
Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali għandhom jitwettqu minn persunal imharreġ. Il-preparazzjoni trid titwettaq f'żona apposta taht kundizzjonijiet aseptiċi. Għandhom jintlibsu ingwanti, nuċċali, ġagaga u maskra protettivi xierqa u li jinfremew. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet sabiex jiġi evitat li l-prodott mediċinali jiġi aċċidentalment f'kuntatt mal-ghajnejn. Fil-każ ta' kuntatt mal-ghajnejn, baħbah b'ammonti kbar ta' ilma. Fittex imbagħad il-parir ta' tabib. Fil-każ ta' kuntatt mal-ġilda, aħsel sew u bir-reqqa l-parti mteqna b'ammont kbir ta' ilma. Dejjem aħsel idejk wara li tneħhi l-ingwanti. Ara sezzjoni 6.6.

Nisa tqal fil-persunal m'għandhomx imissu mal-preparazzjoni ċitotossika.

4.3 Kontroindikazzjonijiet

Topotecan huwa kontroindikata f'pazjenti li

- għandhom ipersensittività qawwija għas-sustanza attiva jew kwalunkwe mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- ikunu qed ireddegħu (ara sezzjoni 4.6)
- qabel ma bdew l-ewwel kors diġà jkollhom depressjoni qawwija tal-mudullun, kif muri mil-linja bazi 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 jsir eżami shih tal-għadd taċ-ċelluli tad-demmi li jinkludi plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

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

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

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, kanċer tal-pulmoni, esponiment toraċiku għar-radjażzjoni u użu ta' sustnazi pnemmotossiċi 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 għidha ta' ILD.

Monoterapija ta' topotecan u topotecan flimkien ma' cisplatin huma assoċjati b'mod komuni ma' tromboċitopenja klinikament rilevanti. Din għandha tiġi kkunsidrata meta topotecan jingħata b'riċetta ta' tabib, eż. f'każ li pazjenti li għandhom riskju oġġla 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 oġġla 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 sa l-istat 3 ta' saħħa.

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 mhuwiex rakkomandat.

Numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) ingħataw topotecan għol-vini fl-ammont ta' 1.5 mg/m^2 għal haġest ijiem kull tliet ġimgħat. Tnaqqis fit-tneħħija ta' topotecan ġiet osservata. Madanakollu m'hemmx biżżejjed informazzjoni biex tkun hemm rakkomandazzjoni ta' doża f'dan il-grupp ta' pazjenti.

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma sarux studji ta' interazzjoni farmakokinetiċi umani *in vivo*.

Topotecan ma jinibixxi l-enzimi umani P450 (ara sezzjoni 5.2). Fi studju intravenuż li sar fuq pazjenti, il-ko-amministrazzjoni ta' granisetron, ondansetron, morfina jew kortikosteroidi ma jidhirx li kellha effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' topotecan totali (fil-forma attiva jew inattiva).

Meta topotecan jiġi użat ma' prodotti kemoterapewtiċi ohra, jista' jkun li titnaqqas id-doża ta' kull waħda minn dawn il-prodotti mediċinali biex tittejjeb it-tollerabilità. Madanakollu, meta jiġu 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' tittejjeb 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/m^2 /jum għal 5 ijiem konsekuttivi) u cisplatin (60 mg/m^2 /jum fil-jum 1) ġew amministrati lill-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

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Bħal fil-każ ta' kull kemoterapija ċitotossika, jingħata l-parir tal-użu ta' metodi kontraċettivi effettivi meta wiehed mis-shab ikun qed jiġi ttrattat b'topotecan.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

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 ċitotossiċi ohra, topotecan jista' jikkawża ħsara lill-fetu u għalhekk nisa bil-potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jiġu infurmati biex jevitaw li jinqabdu tqal waqt it-terapija bit-topotecan.

Tqala

Jekk topotecan jintuża waqt it-tqala, jew 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). Għalkemm mhux maghruf jekk topotecan jgħaddix fil-halib 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 ċitossiċi ohra, topotecan huwa ġenotossiku u l-effetti fuq il-fertilità, inkluża l-fertilità maskili, ma jistgħux jiġu esklużi.

4.7 Effetti fuq il-hila tas-sewqan u t-thaddim tal-magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Summarju tal-profil tas-sigurtà

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 ematoloġiku 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 ematoloġika jew mhux ematoloġika.

Il-profil tal-effetti avversi għal topotecan meta jingħata flimkien ma' cisplatin fi provi kliniċi tal-kanċer ċervikali huwa konsistenti ma' dak li ntweraw b' monoterapija ta' topotecan. It-tossiċità ematoloġika totali hija anqas f'pazjenti trattati b'topotecan flimkien ma' cisplatin meta mqabbla ma' monoterapija b' topotecan, izda oġġla milli b'cisplatin waħdu.

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

It-tagħrif integrat ta' sikurezza għal monoterapija b'topotecan huma ppreżentati hawn taht.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet

Komuni hafna: infezzjoni
Komuni: sepsis¹

¹Fatalitajiet dovuti għal sepsis ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'topotecan (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni ħafna: newtrogenija bid-deni
newtrogenija (ara disturbi gastrointestinali taht)
tromboċitopenija
anemija
lewkopenija
Komuni panċitopenja

Mhux magħruf: fsada severa (assoċjata ma' tromboċitopenja)

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni: reazzjoni ta' sensitività eċċessiva inkluż raxx.

Rari: reazzjoni anafilattika,
anġodema
urtikarja.

Disturbi tal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni ħafna: anoressija (li tista' tkun severa)

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

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

Disturbi gastrointestinali

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

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

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni iperbilirubinamemija

Disturbi tal-ġilda u tat-tessuti u tal-il-ġilda

Komuni ħafna: alopecja

Komuni: ħakk

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' amministrazzjoni

Komuni ħafna: deni
astenija
gheja

Komuni: telqa

Rari ħafna: estravażazzjoni³

³Estravażazzjoni ġiet irrappurtata rarament. Ir-reazzjonijiet kienu ħfief u ġeneralment ma kellhomx bżonn terapija speċifika.

L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi elenkati hawn fuq għandhom il-potenzjal li jiġru bi frekwenza oġġla f'dawk il-pazjenti bi stat ta' saħħa ħażina (ara sezzjoni 4.4).

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ematoloġiċi

Neutropenija: Severa (għadd ta' newtrofili $<0.5 \times 10^9/l$) wara l-ewwel kors instabet f'55 % tal-pazjenti li damet $\geq$ sebat ijiem f'20 % u b'kollox f'77 % tal-pazjenti (39 % tal-korsijiet). Flimkien ma' neutropenija severa, kien hemm incidenza ta' deni jew infezzjoni f'16 % tal-pazjenti waqt l-ewwel kors u b'kollox f'23 % tal-pazjenti (6 % tal-korsijiet). Iz-żmien medjan għal bidu ta' neutropenija severa kien disat ijiem u ħadet tul medjan ta' sebat ijiem. Neutropenija 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'neutropenija severa kif ukoll dawk li ma żviluppawx neutropenija severa), 11 % (4 % tal-korsijiet) kellhom d-deni u 26 % (9 % tal-korsijiet) qabdithom infezzjoni. Barra minn hekk, 5 % tal-pazjenti ttrattati (1 % tal-korsijiet) kellhom sepsis (ara sezzjoni 4.4).

Tromboċitopenija: Severa (plejtlits inqas minn $25 \times 10^9/l$) 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). Iz-żmien medju għal bidu ta' tromboċitopenija severa kienet il-15-il jum u ħadet tul medjan ta' tliet ijiem. Trasfuzjonijiet ta' plejtlits ingħataw f'4 % tal-korsijiet. Rapporti ta' konsegwenzi sinifikanti assoċjati ma' tromboċitopenija inkluż fatalitajiet minhabba fsada tat-tumuri ma kienux frekwenti.

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

Mhux ematoloġiċi

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

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

Gheja kienet irrappurtata bejn wieħed u ieħor f'25 % tal-pazjenti u astenija f'bejn wieħed u ieħor 16 % tal-pazjenti waqt li kienu qed jieħdu topotecan. Incidenza ta' gheja u astenija severa (skala 3 jew 4) kienet ta' 3 u 3 % rispettivament.

Alopeċja kompleta 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 ġew osservati f'pazjenti u li kienu, jew setghu kienu, assoċjati ma' kura b'topotecan.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, inkluż raxx, urtikarja, anġjodima u reazzjonijiet anafilattiċi ġew irrappurati f'każijiet rari. Fi provi kliniċi, ġie irrappurtat raxx f'4 % tal-pazjenti u ħakk f'1.5 % tal-pazjenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi ġew irrappurtati f'pazjenti li qegħdin jiġu kkurati b'topotecan ġol-vina (sa 10 darbiet tad-doża rakkomandata) u kapsuli topotecan (sa 5 darbiet tad-doża rakkomandata). Is-sinjali osservati u sintomi għal doża eċċessiva kienu konsistenti mal-avvenimenti mhux mixtieqa magħrufa assoċjati ma topotecan (ara sezzjoni 4.8). Il-kumplikazzjonijiet primarji ta' doża eċċessiva huma soppressjoni tal-mudullun u mukosite. Barra minn hekk, enzimi epatiċi elevati ġew irrappurtati ma' doża eċċessiva ta' topotecan ġol-vina.

M'hemm l-ebda antidot magħruf għal doża eċċessiva ta' topotecan. Madanakollu l-immaniġjar għandhu jkun kif klinikament indikata jew kif rakkomandat miċ-ċentru nazzjonali tal-veleni, fejn disponibbli.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi ohra, kodiċi.ATC: L01XX17

L-attività ta' topotecan kontra t-tumuri tikkonsisti fl-inibizzjoni ta' topoisomerase-I, li hija enzima partikolarment involuta fir-replikazzjoni ta' DNA minhabba li tliġġem l-istress tat-tidwir introdott qabel il-*moving replication fork*. Topotecan jinibixxi topoisomerase-I billi jstabilizza lill-kumpless kovalenti tal-enzima 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 wahda tad-DNA li hi assoċjata mal-proteina.

SCLC li reġa' feġġ

Prova klinika tal-fazi III (studju 478) qabblet topotecan orali flimkien ma' l-Ahjar Kura ta' Appoġġ (BSC - Best Supportive Care) (n = 71) ma' BSC wahdu (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 + BSC, 90 jum għall-BSC) u li għalihom trattament ieħor b'kimoterapija li tingħata fil-vina ma kienx ikkunsidrat xieraq. It-topotecan orali mal-grupp BSC kellu titjib statistiku sinifikanti fis-soppravivenza kumplessiva meta mqabbel mal-grupp BSC wahdu (Log-rank p = 0.0104). Il-proporzjon agġustat tal-periklu għat-topotecan orali mal-grupp BSC relattiva għall-grupp BSC wahdu kien 0.64 (95 % CI: 0.45, 0.90). Is-soppravivenza medjana għall-pazjenti trattati b'topotecan + BSC kienet ta' 25.9 ġimghat (95 % C.I. 18.3, 31.6) meta mqabbel ma' 13.9 ġimghat (95 % C.I. 11.2, 18.6) għall-pazjenti li rċevew BSC wahdu (p = 0.0104).

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

Prova wahda tal-Fazi II (studju 065) u studju wieħed tal-Fazi III (studju 396) tmexxew sabiex tiġi evalwata l-effikaċja 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-halq u ġol-vina kienu assoċjati ma' taffija mis-sintomi tixtieba fil-pazjenti b'SCLC sensittiv li reġa' feġġ f'pazjenti li rraportaw dwarhom infushom valutazzjoni mhux mogħmija ta' skala ta' sintomi għal wieħed minn dawn iż-żewġ studji.

Tabella 1. Sommarju ta' soppravivenza, 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)
Soppravivenza medjana (ġimghat) (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 (ġimghat) (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 prova oħra aleatorja tal-fazi III li qabblet topotecan li jinghata fil-vina ma' ċiklofosfamid, doxorubicin u vincristine (CAV) f'pazjenti b'SCLC sensitiv li rega' fegġ, 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). Soppravivenzi medji għaž-żewġ gruppi kienu 25.0 u 24.7 ġimghat rispettivament. Il-proporzjon ta' periklu għas-soppravivenza ta' topotecan li jinghata 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 fegġet il-marda li kienet sensitiva għat-terapija ewlenija, kien ta' 20.2 %. Is-soppravivenza 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 prova klinika aleatorja u kumparattiva tal-fazi III immexxija mill-Grupp tal-Onkoloġija Ginekoloġika (GOG-0179), topotecan flimkien ma' cisplatin (n = 147) ġie mqabbel ma' cisplatin wahdu (n = 146) għat-trattament ta' karċinoma ċervikali, persistenti, li reġgħet fegġet jew fl-istat IVB, ikkonfermat istoloġikament fejn trattament kurattiv b'kirurgija u/jew radjazzjoni ma kienx ikkunsidrat xieraq. Topotecan flimkien ma' cisplatin kellu benefiċċju fis-soppravivenza totali li kien statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' monoterapija b'cisplatin wara aġġustament għall-analizi interim (Log-rank p = 0.033).

Tabella 2 Riżultati tal-Istudju Studju GOG-0179

Popolazzjoni ITT		
	Cisplatin 50 mg/m ² d.1 q21 d.	Cisplatin 50 mg/m ² d.1 + Topotecan 0,75 mg/ m ² dx3 q21
Soppravivenza (xhur)	(n = 146)	(n = 147)
Medjan (95 % C.I.)	6.5 (5.8, 8.8)	9.4 (7.9, 11.9)
Proporzjon ta' periklu (95 % C.I.)	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
Soppravivenza (xhur)	(n = 46)	(n = 44)
Medjana (95 % C.I.)	8.8 (6.4, 11.5)	15.7 (11.9, 17.7)
Proporzjon ta’ periklu (95 % C.I.)	0.51 (0.31, 0.82)	
Pazjenti li qabel kienu hadu Kimoradjuterapija b’Cisplatin qabel		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
Soppravivenza (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 % C.I.)	0.85 (0.59, 1.21)	

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fi prova *open-label* li kienet tinvolvi t-tfal (n = 108, varjazzjoni fl-età: trabi sa 16-il sena) b'tumuri li reġghu feġġew jew solidi progressivi, topotecan inbeda f'doża ta' 2.0 mg/m² moghtija bhala infużjoni ta' 30 minuta ghal 5 ijiem ripetuta kull 3 ġimgħat sa sena skond ir-rispons għat-terapija. It-tipi ta' tumuri kienu jinkludu Sarkoma ta' Ewing/ tumur newroektodermali primitiv, newroblastoma, osteoblastoma, u rabdomijiosarkoma. Attivitá 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-sewta jidher fl-adulti. F'dan l-istudju, sitta u erbghin (43 %) pazjent irċewew G-CSF fuq medda ta' 192 (42.1 %) kors; hamsa u sittin (60 %) rċewew transfużjonijiet ta' Celluli Homor tad-Demm Ippakkjati u hamsin (46 %) irċewew plejtlits 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 bhala 2.0 mg/m²/jum ma' G-CSF u 1.4 mg/m²/jum minghajr G-CSF fi studju farmakokinetiku f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi refrattarji (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara li topotecan inghata gol-vina f'doži ta' 0.5 sa 1.5 mg/m² bhala infużjoni ta' 30 minuta kuljum ghal hamest ijiem, topotecan wera tnehhija għolja fil-plażma ta' 62 l/h (SD 22), li tikkorrispondi għal bejn wiehied u iehor 2/3 tač-ċirkolazzjoni tad-demmi 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' dożaġġ. L-erja taht il-kurva żdiedet bejn wiehied u iehor fi proporzjoni maż-żieda tad-doża. Hemm ftit jew l-ebda akkumulazzjoni ta' topotecan b'dożaġġ ripetut ta' kuljum u ma hemm ebda evidenza ta' bidla fil-PK wara doži multipli. Studji prekliniċi jindikaw li l-irbit tal-protejina tal-plażma tat-topotecan huwa baxxa (35 %) u d-distribuzzjoni bejn ċelluli tad-demmi u plazma kienet pjuttost omoġenea.

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

Il-metabolizmu jghodd 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 ta' anqas minn 10 % kemm għal topotecan kif ukoll għal topotecan lactone. Metabolit O-glucuronidation ta' topotecan u N-desmethyl topotecan ġew identifikati fl-awrina.

L-irkupru totali ta' materjali li għandhom x'jaqsmu mal-prodott mediċinali wara l-hames dozi ta' topotecan li nġataw darba kuljum kien ta' 71-76 % tad-doża amministrata fil-vina. Bejn wiehded u iehor 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 ikkontribbwx xxi għal medja (*mean*) ta' anqas minn 7 % (bejn 4-9 %) tat-total tal-materjali li għandhom x'jaqsmu mal-prodott mediċinali 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 żgħira ta' topotecan N-demetilat. In vitro, topotecan ma inibixxiex l-enzimi 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-jum 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).

It-tneħħija mill-plażma f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) naqset għal bejn wiehded u iehor 67 % meta għet imqabbla ma' dik f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-*half-life* tat-topotecan żdied b'bejn wiehded u iehor 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 għet imqabbla ma' dik fil-pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll.

It-tneħħija mill-plażma f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina 41-60 ml/min.) naqset għal bejn wiehded u iehor 67 % meta għet 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-kliwi moderat, it-tneħħija mill-plażma għet imnaqqsa għal 34 % tal-valur f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il- *half-life* medja żdied minn 1.9 sigħat għal 4.9 sigħat.

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).

Pedjatrija

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

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kiniku dwar is-sikurezza 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-tossiċità 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 karċinogenu ta' topotecan ma ġiex studjat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Mannitol (E421)
Aċdu tartariku (E334)
Aċdu idrokloriku (E507)
Idrossidu tas-sodju

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali ma jistax jithallat ma' prodotti mediċinali ohrajn għajr dawk imsemmija fis-sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fjali
Tlett snin

Soluzzjonijiet rikostitwiti u dilwiti

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

L-istabilità kimika u fizika 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 mikrobijologiku, 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 asemiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Fjali Tip 1 tal-ħġieġ bla kulur (8 ml), tapp brombutiliku griż u sigilli tal-aluminju b'għotjen tal-plastik li jitfaqqgħu li fiha 1 mg topotecan. Kull fjala hija miksija ġo komma ta' protezzjoni.

Topotecan Actavis huwa disponibbli f'kartun li fihom 1 fjala u 5 fjali. Mhux kull daqs tal-pakketti jistgħu jiġu kkummerċjalizzati.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal trattament ieħor

Fjali ta' Topotecan Actavis ta' 4 mg iridu jiġu rikostitwiti b'4 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet. It-tahlita rikostitwita hija ta' kulur isfar ċar u tipprovdi 1 mg għal kull ml ta' topotecan. Il-volum approprjat tat-tahlita rikostitwita jrid jerga' jiġi dilwit ma' soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9 %) klorur tas-sodju għall-injezzjoni jew inkella ma' 50 mg/ml (5 %) glukozju għall-infużjoni ġol-vina, sabiex ikun hemm konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 u 50 mikrogramma/ml.

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

8. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali għandhom jitwettqu minn persunal imħarreg.
9. Il-preparazzjoni trid titwettag f'żona apposta taht kundizzjonijiet aseptiċi.
10. Għandhom jintlibsu ingwanti, nuċċali, ġaġaga u maskra protettivi xierqa u li jintremew.
11. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet sabiex jiġi evitat li l-prodott mediċinali jiġi aċċidentalment f'kuntatt mal-ghajnejn. Fil-każ ta' kuntatt mal-ghajnejn, baħbah b'ammonti kbar ta' ilma. Fittex imbagħad il-parir ta' tabib.
12. Fil-każ ta' kuntatt mal-ġilda, aħsel sew u bir-reqqa l-parti milquta b'ammont kbir ta' ilma. Dejjem aħsel idejk wara li tneħhi l-ingwanti.
13. Nisa tqal fil-persunal m'għandhomx imissu mal-preparazzjoni ċitotossika.
14. Għandhom jittiehdu kura u prekawzjonijiet xierqa għar-rimi ta' oġġetti (siringi, labar eċċ) użati għar-rikostituzzjoni u/jew id-dilwizzjoni ta' prodotti mediċinali ċitotossici. Kull prodott mhux użat jew materjal ta' skart għandu jintrema skont rekwiżiti lokali. L-affarijiet kollha li ntużaw għall-ghoti tal-mediċina jew it-tindif ta' wara, inkluż l-ingwanti, għandhom jitpogġew f'boroż speċjali għal materjal ta' riskju għoli għall-inċinerazzjoni b'temperaturi għolja. Skart likwidu jista' jiġi fflaxxat billi jintefgħu ammont kbar ta' ilma fuq.

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

Actavis Group PTC ehf.
Rekjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
L-Iżlanda

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Lulju 2009
Data ta' l-aħħar tiġdid tal-awtorizzazzjoni: 6 ta' Ġunju 2014

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUG TAL-LOTT
- B. KUNDIZZJONIJIET 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

Prodott mediċinali sugġett għal ricetta medika ristretta (Ara Anness 1 Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott sezzjoni 4.2)

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

- Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mal-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati 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.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT JA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Topotecan Actavis 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' EĊĊIPJENTI

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 x 1 mg fjala

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPECJALI 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) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI 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 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.

Hafnarfjörður
L-Iżlanda

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

EU/1/09/536/001

EU/1/09/536/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

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

Fjala

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Topotecan Actavis 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni
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

Lott

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

1 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

Prodott mediċinali li għadux awtorizzat

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

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Topotecan Actavis 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 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 4 mg fjala

5 x 4 mg fjala

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal għol-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 jintlaħaqx 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. PREKAWZZJONIJET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
L-Iżlanda

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**Fjala****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Topotecan Actavis 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

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

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

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

4 mg.

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Topotecan Actavis 1 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Topotecan Actavis 4 mg trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda <tiehu> <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 l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Topotecan Actavis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Topotecan Actavis
3. Kif għandek tuża Topotecan Actavis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Topotecan Actavis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Topotecan Actavis u għalxiex jintuża

Topotecan Actavis fih is-sustanza attiva topotecan li jgħin biex jeqred iċ-ċelluli tat-tumuri.

Topotecan Actavis jintuża biex jikkura:

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Topotecan Actavis

Tużax Topotecan Actavis:

- jekk inti allergiku/a għal topotecan jew għal xi wiehied mill-ingredjenti l-oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk qed tredda' Għandek tieqaf mit-treddigh qabel ma tibda t-trattament b'Topotecan Actavis.
- jekk l-ghadd taċ-ċelluli tad-demmi tiegħek huma baxxi wisq.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet:

Għid lit-tabib tiegħek qabel ma tuża Topotecan Actavis:

- jekk għandek problemi fil-kliewi. Id-doża tiegħek ta' Topotecan Actavis jista' jkun ikollha bżonn tinbidel. Topotecan Actavis mhuwiex rakkomandat fil-każ ta' problemi serji tal-kliewi.
- jekk għandek problemi fil-fwied. Topotecan Actavis 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".

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

L-inċidenza 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 tghidlu/tghidilha jekk għandekx deni, infezzjonijiet jew b'xi mod tkun qed thossok ma tiflaħx.

L-użu fit-tfal u l-adolesxenti

L-esperjenza fit-tfal u l-adolesxenti hija limitata u it-trattament huwa għaldaqstant mux irrakomandat.

Mediċini ohra u Topotecan Actavis Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, dan l-aħħar tkun haadt jew hemm ċand li tiehu kwalunkwe mediċina ohra, inkluż mediċini li inti xtrajt mingħajr riċetta.

Tqala u Treddigh

Topotecan Actavis m'għandux jintuza għal nisa tqal, hlief jekk ċarament meħtieġ. Jekk tqila jew taħseb li inti, ava minnufih lit-tabib.

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

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

M'għandekx tredda' waqt it-trattament b'Topotecan Actavis.

Sewqan u thaddim ta' magni

Topotecan Actavis jista' jġieghlek thossok għajjen jew dghajjen jekk dan isehh, issuqx u thaddimx magni.

Topotecan Actavis fih sodju

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

3. Kif jintuza Topotecan Actavis

Id-doża ta' Topotecan Actavis se tiddependi fuq:

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

Adulti

Kanċer taċ-ċelluli 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' mediċini ohra 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-kliewi tiegħek.

Kif jiġi ppreparat Topotecan Actavis

Topotecan jinhareġ bħala 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 Topotecan Actavis

Tabib jew infermier itik id-doża rikostitwita u dilwita tas-soluzzjoni ta' Topotecan Actavis b'hala infużjoni (dripp), isoltu ġod-driegħ, fuq medda ta' madwar 30 minuta.

Jekk tinghata iżżejjed Topotecan Actavis

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. Għid lit-tabib tiegħek jew infermier tiegħek jekk għandek xi tħassib dwar l-ammont ta' medicina li tirċievi.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, 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 jehtieġu li tittiehed l-isptar u jistghu anki jipperikolaw il-ħajja.

- **Infezzjonijiet** (komuni ħafna, jistghu jaffettwaw iktar minn persuna 1 wahda minn kull 10 għaxra), b'sinjali bħal:
 - deni
 - il-kundizzjoni ġenerali tiegħek tmur lura sew
 - sintomi lokali bħal ġriżmejk jaharq ukoll jew hruq meta tghaddi l-awrina
 - uġiħ ta' żaqq qawwi, deni u possibilment diġareja (rarament bid-demm) jistghu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-musrana (kolite newtrogenika).

Topotecan Actavis jista' jnaqqaslek il-ħila tiegħek u tiggieled l-infezzjonijiet.

- **Infjammazzjoni tal-pulmun** (rari, jistghu jaffettwaw sa persuna 1 wahda minn kull 1,000 elf), b'sinjali bħal:
 - diffikultà biex tiehu n-nifs
 - sogħla
 - deni

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

- **Reazzjonijiet allergiċi severi (Anafilattiċi)** (rari; jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 ruh), b'sinjali bħal:
 - nefha tal-wieġ, xofftejn, ilsien jew ġriżmejn, diffikultà biex tiehu nifs, pressjoni tad-demm baxxa, sturdament u raxx bil-ħakk.

Effetti sekondarji ohra b'Topotecan Actavis jinkludu:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistghu jaffettwaw iktar minn persuna 1 wahda minn kull 10 għaxra)

- Thossok ġeneralment debboli u għajjen/a, li jistghu jkunu sintomi ta' tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli ħomor tad-demm (anemija temporanja). F'ċerti kazi jista' jkun ikollok bżonn trasfużjoni tad-demm.
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demm (lewkoċiti) jiċċirkolaw fid-demm. Numru annormalment baxx ta' granulociti newtrofili (tip ta' ċellola bajda tad-demm) fid-demm, bi jew mingħajr deni.
- Tbenġil jew fsada mhux tas-soltu, xi kultant severi, ikkawżati minn tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tat-tgħaqqid tad-demm (plejtelits).

- Tnaqqis fil-piż u nuqqas t'aptit (anoressija); gheja; debbulizza
- Thoss dardir (nawsja); rimettar; dijarea; uġiġ fl-istonku; stitikezza
- Infjammazzjoni ta' ġewwa l-halq u tal-pajp tal-ikel.
- Deni
- Infezzjonijiet
- Telf ta' xagħar

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 waħda minn kull 10 għaxra)

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

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 waħda minn kull 1,000 e f)

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

Effetti sekondarji rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 waħda minn kull 10,000 għaxart elef)

- Uġiġ hafif u infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni minnhabba għoti aċċidentali tal-prodott mediċinali fit-tessut tal-madwar (estravazzjoni) eż. Tnixxija.

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat u dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Topotecan Actavis

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li hemm fuq il-fjala u l-kartuna.

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

Hażna wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni

Stabilità kimika u fizika tal-konċentrat intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' $25 \pm 2^\circ \text{C}$, fil-kondizzjonijiet normali tad-dawl u 24 siegħa f' 2°C sa 8°C , protetti mid-dawl.

L-istabbiltà fiziko-kimiċi tas-soluzzjoni tal-prodott mediċinali miksuba wara d-dilwizzjoni fil-soluzzjonijiet għall-infużjoni (NaCl 0.9% u Glucose 5%) intweriet għall-4 sigħat f'temperatura ambjentali, f'kundizzjonijiet ta' dawl normali, fuq kampjuni rikostitwit u mahżuna għal 12-il siegħa u rispettivament 24 siegħa f'temperatura ta' $25^\circ \text{C} \pm 2^\circ \text{C}$ u wara dilwit.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott ghandu jintuza immedjatament. Jekk ma jintuza immedjatament, il-hinijiet tal-hazna u l-kondizzjonijiet qabel l-użu 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'kondizzjonijiet asemi i kontrollati u validati.

Il-medicini m'ghandhomx jintremew fl-ilma tad-drenagg, tal-flaxing u ilma skartat iehor jew fl-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar/a tiegħek dwar kif tarmi medicini li m'ghadx hemm bżonnhom. Dawn il-mizuri jghinu biex jithares l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Topotecan Actavis

- Is-sustanza attiva hija topotecan. Kull fjala fiha 1 mg jew 4 mg ta' topotecan (bħala idrokloridu). 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.

Id-Dehra ta' Topotecan Actavis u l-kontenut tal-pakkett

Topotecan Actavis jiġi fi fjali Tip 1 tal-ħġieġ bla kulur, b'tapp brombutiliku griż u sigilli tal-aluminju b'għotjien tal-plastik li jitfaqqghu. Kull fjala hija miksija go komma ta' protezzjoni.

Pakketti:

1 x 1 mg fjala; 5 x 1 mg fjala
1 x 4 mg fjala; 5 x 4 mg fjala

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Actavis Group PTC ehf.
Rekjavíkurvegi 76-78
Hafnarfjörður
L-Iżlanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott medicinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Actavis Baltics"
Tel: +370 5 260 9615

България

Актавис ЕАД
Тел.: +359 2 9321 680

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar ABEE
Τηλ: +30 210 5401500

España

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

France

Actavis France
Tél: +33 4 72 72 60 72

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 550 3300

Italia

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

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Latvija

Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +35621693533

Nederland

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

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Actavis SRL
Tel: +40 21 318 17 77

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Actavis AB
Tel: +46 8 13 63 70

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

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

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tas-saħħa.:

Topotecan Actavis

STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

Linji gwida għat-trattament u r-rimi sikur ta' agenti antineoplastiċi

1. Ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali għandhom jitwettqu minn persunal imħarreg.
2. Il-preparazzjoni trid titwettaq f'żona apposta taht kundizzjonijiet aseptiċi.
3. Għandhom jintlibsu ingwanti, nuċċali, ġaġaga u maskra protettivi xierqa u li jintremew.
4. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet sabiex jiġi evitat li l-prodott mediċinali jiġi aċċidentament f'kuntatt mal-ġhajnejn. Fil-każ ta' kuntatt mal-ġhajnejn, baħbaħ b'ammonti kbar ta' ilma. Fittex imbagħad il-parir ta' tabib.
5. Fil-każ ta' kuntatt mal-ġilda, aħsel sew u bir-reqqa l-parti milquta b'ammont kbir ta' ilma. Dejjem aħsel idejk wara li tneħhi l-ingwanti.
6. Nisa tqal fil-persunal m'għandhomx imissu mal-preparazzjoni ċitotossika.
7. Għandhom jittiehdu kura u prekawzjonijiet xierqa għar-rimi ta' oġġetti (siringi, labar eċċ) użati għar-rikostituzzjoni u/jew id-dilwizzjoni ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi. Kull prodott mhux użat jew materjal ta' skart għandu jintrema skont rekwiżiti lokali.

Rikostituzzjoni u dilwizzjoni qabel l-amministrazzjoni

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

- Topotecan Actavis 1 mg b'1.1 ml ilma għall-injezzjonijiet billi għandu 10% żejded
- Topotecan Actavis 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 rrikostitwit li jikkorrispondi għad-doża individwali kkalkulata, għandu jkople jiġi dilwit jew b' soluzzjoni għall-injezzjoni klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9 %) jew 50 mg/ml (5 %) ,soluzzjoni tal-glukożju għall-infuzjoni għal konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 u 50 mikrogramma kull ml fis-soluzzjoni għall-infuzjoni, 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

Hzin wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

L-istabilità kimika u fizika tal-konċentrat wara r-rikostituzzjoni fl-ilma għall-injezzjonijiet intweriet għal 24 siegħa b'temperatura ta' $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$, f'kundizzjonijiet ta' dawl normali u 24 siegħa f' 2°C sa 8°C , imħarsa mid-dawl/mill-frigg. Perjodi oħra ta' ħin għall-użu u kundizzjonijiet oħra ta' ħzin waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

L-istabilità kimika u fizika 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-hinijiet 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 aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

Rimi

Kull prodott mhux użat jew materjal ta' skart għandu jintrema skont rekwiżiti lokali. L-affarijiet kollha li ntuzaw għall-ghoti tal-medicina jew it-tindif ta' wara, inkluż l-ingwanti, għandhom jitpoġġew f'boroz speċjali għal materjal ta' riskju għoli għall-inċinerazzjoni b'temperaturi għolja. Skart likwidu jista' jiġi fflaxxat billi jintefgu ammont kbar ta' ilma fuqu.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati