

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

ml wiehed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 3 mg topotecan (bħala hydrochloride).

Kull fġala ta' doża wahda fiha 1 mg topotecan bħala (hydrochloride).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni safra ċara fl-orangjo, $\text{pH} \leq 1.2$.

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-għalid bit terapija ewlenija mhuwiex ikkunsidrat xieraq (ara sezzjoni 5.1).

Topotecan flimkien ma' cisplatin huwa indikata għall-pazjenti b'karċinoma taċ-ċerviċi li reggħet fegħet wara radjoterapija u għall-dawk il-pazjenti bil-marda fl-Istadju IVB. Pazjenti li qabel kellhom esponiment għal cisplatin jinhtiegu intervaċi sostnut mingħajr trattament biex jiġġustifika trattament biż-żewġ mediċini flimkien (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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 jrid ikollhom linja bażi tal-ghadd ta' nutrofili ta' $\geq 1.5 \times 10^9/l$, ghadd ta' plejtlits ta' $\geq 100 \times 10^9/l$ u livell ta' emoglobina ta' $\geq 9g/dl$ (jekk hemm bżonn wara trasfużjoni).

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 mogħtija b'infużjoni fil-vina għal 30 minuta kuljum għal hames granet konsekuttivi b'intervall ta' tliet ġimgħat bejn il-bidu ta' kull kors. Jekk jiġi ttollerat mill-ġisem, il-kura tista' tkompla sakemm il-marda tmur għall-agħar (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Doži sussegwenti

Topotecan m'ghandux jerga' jigi amministrat hlief jekk l-ghadd tan-newtrofili jkun $\geq 1 \times 10^9/l$, l-ghadd ta' plejtlits ikun $\geq 100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun ≥ 9 g/dl (wara trasfuzjoni, jekk ikun hemm bżonn).

Il-prattika ta' onkologija standard għall-immanigġjar ta' newtrogenija hija jew li tamministra topotecan ma' mediċini oħra (eż. G-CSF) jew li tnaqqas id-doża biex iżżomm il-livelli ta' newtrofili.

Jekk it-tnaqqis fid-doża jigi magħżul għal pazjenti li jgarrbu newtrogenija qawwija (l-ghadd ta' newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) għal sebat ijiem jew iktar, jew newtrogenija qawwija bid-deni jew infezzjoni, jew li kellhom il-kura sospiza minhabba newtrogenija, id-doża għandha titnaqqas b'0.25 mg/m²/jum għal 1.25 mg/m²/gurnata (jew sussegwentement imnaqqsa għal 1.0 mg/m²/gurnata jekk ikun hemm bżonn).

Id-doži jridu jitnaqsu wkoll jekk in-numru ta' plejtlits jaqa' taht $25 \times 10^9/l$. Fl-istudji kliniċi li saru, topotecan ma baqax jingħata jekk d-doża tnaqqset għal 1.0 mg/m² 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 mg/m²/gurnata amministrata bħala infużjoni golvina għal 30 minuta kuljum fil-ġranet 1, 2 u 3. Cisplatin huwa amministrat bħala infużjoni golvina fil-gurnata 1 f'doża ta' 50 mg/m²/gurnata u wara tingħata d-doża ta' topotecan. Din l-iskeda ta' trattament hija ripetuta kull 21 gurnata għall-sitt korsijiet jew sakemm il-marda tmur għall-agħar.

Doži sussegwenti

Topotecan m'ghandux jerga' jigi amministrat hlief jekk l-ghadd tan-newtrofili jkun $\geq 1.5 \times 10^9/l$, l-ghadd ta' plejtlits ikun $\geq 100 \times 10^9/l$, u l-livell tal-emoglobina jkun ≥ 9 g/dl (wara trasfuzjoni, jekk ikun hemm bżonn).

Il-prattika ta' onkologija standard għall-immanigġjar ta' newtrogenija hija jew li tamministra topotecan ma' mediċini oħra (eż. G-CSF) jew li tnaqqas id-doża biex iżżomm il-livelli ta' newtrofili.

Jekk it-tnaqqis fid-doża jigi magħżul għal pazjenti li jgarrbu newtrogenija qawwija (l-ghadd tan-newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) għal sebat ijiem jew aktar, jew newtrogenija qawwija assoċjata ma' deni jew infezzjoni jew li t-trattament kien ittardjat minhabba newtrogenija, id-doża għandha titnaqqas ilhom b'20 % għal 0.60 mg/m²/gurnata għall-korsijiet sussegwenti (jew sussegwentement titnaqqas għal 0.45mg/m²/jum jekk ikun hemm bżonn).

Id-doži għandhom jitnaqsu bl-istess mod jekk il-ghadd tal-plejtlits jinżel f'livell anqas minn $25 \times 10^9/l$.

Id-doża f'pazjenti b'indeboliment renali

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

Id-doża ta' topotecan għandha titnaqqas jekk il-kreatinina ta' < 20 ml/min. Il-flit informazzjoni li teżisi tindika li d-doża trid titnaqqas f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-kliwi moderat. Id-doża ta' topotecan rakkommandata f' monoterapija f'pazjenti b'karċinoma tal-ovarji jew taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun u li għandhom tnehhija tal-kreatinina ta' bejn 1-20 u d-39 ml/min hija ta' 0.75 mg/m² /gurnata għal hamest ijiem konsekuttivi.

Terapija kkombinata (Karċinoma ċervikali)

Fi studji kliniċi b'topotecan flimkien ma' cisplatin għat-trattament ta' kanċer taċ-ċerviċi, it-terapija inbdiet biss f'pazjenti bi kreatinina 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' doża. Jekk cisplatin jitwaqqaf, m'hemmx tagħrif biżżejjed dwar it-tkompli ta' topotecan bħala monoterapija f'pazjenti b'kanċer ċervikali.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fit-tfal hija limitata u għalhekk ma tista' tingħata l-ebda rakkommandazzjoni għat-trattment ta' pazjenti pedjatriki b'topotecan (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-konċentrazzjoni ta' topotecan fil-fjala ta' 1 ml hija oghla (3 mg/ml) milli bil-prodotti l-oħra ta' topotecan. Huwa importanti li Topotecan Eagle jkompli jiġi dilwit qabel l-użu (ara sezzjoni 6.6).

Il-konċentrazzjoni għandha tiġi nnotata jew inkella tista' ssehh doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.

Topotecan Eagle fih konċentrazzjoni ta' doża oghla (3 mg/ml) minn prodotti oħra ta' topotecan għal infużjoni ġol-vini (ġeneralment 1 mg/ml). Topotecan Eagle għandu jiġi dilwit għal konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 µg/ml u 50 µg/ml (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Topotecan huwa kontra-indikat f'pazjenti li

- għandhom storja ta' sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi
- qed iredgħu (ara sezzjoni 4.6)
- qabel ma bdew l-ewwel kors diġa kellihom depressjoni qawwija tal-mudullun, jiġifieri kellihom linja bażi ta' newtrofili ta' $< 1.5 \times 10^9/l$ u/jew għadd ta' plejtlits ta' $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Topotecan Eagle jehtieg dilwizzjoni xierqa qabel l-użu. Il-konċentrazzjoni ta' topotecan f'Topotecan Eagle tvarja minn prodotti oħra ta' topotecan (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet ulterjuri dwar id-dilwizzjoni).

Il-konċentrazzjoni għandha tiġi nnotata jew tista' ssehh doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.

Topotecan Eagle fih konċentrazzjoni ta' doża oghla (3 mg/ml) minn prodotti oħra ta' topotecan għal infużjoni ġol-vini (ġeneralment 1 mg/ml). Topotecan Eagle għandu jiġi dilwit għal konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 µg/ml u 50 µg/ml (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni).

It-tossicità ematoloġika hija relatata mad-doża, u spiss għandu jsir eżami shih tal-għadd taċ-ċelluli tad-demm li jinkludi l-plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

Bhal prodotti mediċinali ċitotossici oħra, topotecan jista' jikkawża suppressjoni serja tal-mudullun tal-ghadam. Suppressjoni tal-mudullun tal-ghadam li twassal għal-sepsis u mewt minhabba sepsis ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'topotecan (ara sezzjoni 4.8).

Newtropsja kkawżata minn topotecan tista' twassal għal kolite tan-newtropsja. Fi provi kliniċi b'topotecan, ġew irrappurtati każijiet ta' mewt minhabba l-kolite tan-newtropsja. F'pazjenti li jkollhom deni, newtropsja, u tip t'ugħigh ta' żaqq kompatibbli, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità ta' kolite tan-newtropsja.

Topotecan għe assoċjat ma' rapporti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD), fejn ftit minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Fatturi ta' riskju bażi jinkludu fil-passat ILD, fibrozi pulmonari, kanċer tal-pulmun, espożizzjoni toraċika għal radjazzjoni u l-użu ta' mediċini pnemmotossiċi u/jew fatturi li jstimulaw kolonji. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati għal sintomi pulmonari li jindikaw ILD (eż. sogħla, deni, qtiġh ta' nifs u/jew nuqqas ta' ossiġenu), u topotecan għandu jitwaqqaf jekk tkun ikkonfermata dijanjożi ġdida ta' ILD.

Monoterapija b'topotecan u topotecan flimkien ma' cisplatin huma assoċjati b'mod komuni ma' tromboċitopenja klinikamnet rilevanti. Din għandha tiġi kkunsidrata meta wiehed jippreskrivi topotecan eż. f'każ li pazjenti li għandhom riskju oġhla 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 oġhla ta' kumplikazzjonijiet bħal-deni, infezzjoni u sepsis (ara sezzjoni 4.6). Sama preċiżza 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 ta' saħħa 3.

M'hemmx biżżejjed esperjenza dwar l-użu ta' topotecan f'pazjenti li għandhom indeboliment serju tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina < 20 ml/min) jew li jbatu minn indeboliment serju tal-fwied (bilirubin fis-serum ≥ 10 mg/dl) minhabba ċirrozi. L-użu ta' topotecan f'dawn il-pazjenti mhuwiex issuġġerit.

Numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) ingħataw topotecan għol-vina b'doża ta' 1.5 mg/m^2 għal hamest ijiem kull tliet ijiem. Tnaqqis fit-tnehhija ta' topotecan għet osservata. Madanakollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni biex ikun hemm rakkomandazzjoni ta' doża f'dan il-grupp ta' pazjenti.

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

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

Topotecan ma jinibixxi l-enzimi umani CYP3A4 (ara sezzjoni 5.2). Fi studju li sar fuq pazjenti li rċievew il-mediċina għol-vina, il-ko-amministrazzjoni ta' granisetron, ondansetron, morphine jew kortikosteroidi ma jidherx li kelliha effetti sinifikant fuq il-farmakokinetika ta' topotecan totali (fil-forma attiva jew inattiva).

Meta topotecan jiġi użat ma' prodotti kimoterapewtiċi ohra, jista' jkun hemm bżonn li titnaqqas id-doża ta' kull prodott mediċinali biex tittejjeb it-tollerabilità tagħhom. Madanakollu, meta jiġu użati ukoll mediċini li għandhom il-platinum, hemm interazzjoni distinta li tiddependi fuq is-sekwenza tal-mediċini, tiddependi fuq jekk il-mediċina li fiha l-platinum tingħataw fl-ewwel jew fil-hames jum waqt li qed jingħataw topotecan. Jekk cisplatin jew carboplatin jingħataw lill-pazjent fl-ewwel ġurnata tad-dożaġġ ta' topotecan, trid tingħata doża iktar baxxa ta' kull prodott, biex tkun tista' titjieb it-tollerabilità tagħhom, meta kkomparat mad-doża ta' kull prodott li tista' tingħata jekk il-mediċina li fiha l-platinum tingħata fil-5 jum tad-doża ta' topotecan.

Meta topotecan (0.75 mg/m^2 /ġurnata għal hamest ijiem konsekuttivi) u cisplatin (60 mg/m^2 /ġurnata fil-ġurnata 1) ġew amministrati lil 13-il pazjent b'kanċer tal-ovarji, żjieda żgħira fl-AUC (12 %, $n=9$) u C_{max} (23 %, $n=11$) kienet innutata fil-ġurnata 5. Din iż-żjieda hija kkunsidrata li x'aktarx mhijiex ta' rilevanza klinika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Bħal fil-każ ta' kull kemoterapija ċitotossika, għandha tingħata rakkomandazzjoni li jintużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni meta l-mara jew ir-raġel qed jirċievu trattament b'topotecan.

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Minn studji pre-kliniċi li saru, topotecan ġie ippruvat li jikkawża il-mewt jew malformazzjoni tal-embriju jew fetu (ara sezzjoni 5.3). Bhal fil-każ ta' prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, topotecan jista' jagħmel ħsara lil-fetu w għalhekk għandu jingħata parir lin-nisa li jistgħu jinqabdu tqal biex jevitaw it-tqala waqt il-kura b'topotecan.

Tqala

Fil-każ li topotecan jintuża waqt it-tqala jew il-mara tinqabad tqila waqt il-kura b'topotecan, din għandha tiġi avżata dwar il-periklu potenzjali għal-fetu.

Treddigh

Topotecan huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għalkemm mhux magħruf jekk topotecan jgħaddix fil-halib tas-sider, it-treddigh irid jieqaf meta tibda t-terapija.

Fertilità

F'studji dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-firien nisa jew irġiel (ara sezzjoni 5.3). Madankollu, bhal prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra topotecan huwa ġenotossiku w effetti fuq il-fertilità, inkluż fuq il-fertilità tar-raġel, ma jistgħux jiġi esklużi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem 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

Fi studji fejn tiġi stabbilita d-doża rakkomandata, li kienu jinkludu 523 pazjent b'kanċer tal-ovarji li reġa' feġġ u 631 pazjent b'kanċer taċ-ċelluli ż-żgħira 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 taċ-ċerviċi 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, iżda għla milli b'cisplatin wahdu.

Aktar grajjiet avversi intwerew meta topotecan ingħata flimkien ma' cisplatin, madanakollu, dawn il-grajjiet intwerew b'monoterapija b'cisplatin u mhumiex attribwiti għal topotecan. L-informazzjoni ta' kif għandu jiġi deskritt cisplatin għandha tiġi kkonsultata għall-lista kompleta ta' reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' cisplatin.

It-tagħrif inqas ta' sigurtà għal monoterapija b'topotecan huma pprezentati hawn taht.

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht, ikklassifikati skont is-sistema tal-ġisem u l-frekwenza assoluta (il-grajjiet 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 magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni hafna: newtropsenja bid-deni, newtropsenja (ara Disturbi gastro-intestinali), tromboċitopenja, anemija, lewkopenja

Komuni: panċitopenija

Mhux maghruf: fsada qawwija (assoċjata ma' troboċitopenija)

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari: mard fiċ-ċelluli *interstitial* tal-pulmun (xi każijiet kienu fatali)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: dardir, rimettar, u dijarrea (li kollha jistgħu jkunu serji), stitikezza, uġiġh ta' żaq¹, mukosite.

¹Kolite tan-newtropsenja, inkluża l-kolite tan-newtropsenja fatali, giet irrappurtata bħala kumplikazzjoni tan-newtropsenja kkawżata minn topotecan (ara sezzjoni 4.4)

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

Komuni hafna: alopeċja

Komuni: hakk

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna: anoreksja (li tista' tkun serja)

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni hafna: infezzjoni

Komuni: sepsis²

²Mwiet minhabba sepsis kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'topotecan (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni hafna: deni, astenja, gheja

Komuni: telqa

Rari: estravażazzjoni³.

³Estravażazzjoni giet irrappurtata b'mod rari hafna. Reazzjonijiet kienu hfief u l-biċċa l-kbira ma kellhomx bżonn terapija speċifika.

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni: reazzjoni ta' sensittività eċċessiva inkluż raxx

Rari : reazzjoni anafilattika, angoedima, urtikarja

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni: iperbilinurja

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

Il-frekwenza assoċjata 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.

Ematoloġiċi

Newtropsenja: Serja (numru 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' newtropsenja qawwija, kien hemm inċidenza ta' deni jew infezzjoni f'16% tal-pazjenti waqt l-ewwel kors u b'kollox f'23 % tal-pazjenti (6 % tal-korsijiet). Iż-żmien medjan għal bidu ta' newtropsenja qawwija kien disat ijiem u hadet medjan ta' sebat ijiem. Newtropsenja qawwija damet iktar minn sebat ijiem fi 11 % tat-total tal-korsijiet. Fost il-pazjenti kollha li kienu kkurati fi studji kliniċi (inklużi kemm dawk b'newtropsenja qawwija kif ukoll dawk li ma żviluppawx newtropsenja qawwija), 11 % (4 % tal-korsijiet) kellhom d-deni u 26 % (9 % tal-korsijiet) qabidhom infezzjoni. Flimkien ma' dan, 5 % tal-pazjenti kkurati (1 % tal-korsijiet) kellhom sepsis (ara sezzjoni 4.4).

Tromboċitopenja: Serja (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 medjan għal bidu ta' tromboċitopenja qawwija kienet 1-15-il gurnata u ħadet medjan ta' hamest ijiem. Trasfużjonijiet ta' plejtlits ingħataw f'4 % tal-korsijiet. Rapporti ta' konsegwenzi sinifikanti assoċjati ma' tromboċitopenja inkluz fatalitajiet minhabba fsada tat-tumuri ma kienux frekwenti.

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

Mhux ematologiċi

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

Ġie irrappurtat ukoll uġiġħ ta' żaqq ħafif f'4 % tal-pazjenti.

Għeja kienet irrappurtata bejn wieħed u ieħor f'25 % tal-pazjenti u astenja f'bejn wieħed u ieħor 16 % tal-pazjenti waqt li kienu qed jiehdu topotecan. Inċidenza ta' għeja u astenja serja (skala 3 jew 4) kienet ta' 3 % u 3 % rispettivament.

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

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

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluz raxx, urtikarija, angjoedima 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.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot għal doża eċċessiva ta' topotecan. Il-kumplikazzjonijiet ewlenin ta' doża eċċessiva x'aktarx ikunu dipressjoni tal-mudullun u mukosite.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti antinejoplastiċi oħra: Kodiċi ATC: L01XX17.

L-attività ta' topotecan kontra tumuri tikkonsisti fl-inibizzjoni ta' topoisomerase-I, li hija enzima partizipant involuta fir-replikazzjoni ta' DNA waqt li jneħhi l-istrejn tat-tidwir ta' qabel il-*moving replication fork*. Topotecan jinibixxi topoisomerase-I billi jistabilizza lill-kumplex kovalenti tal-enzima u lid-DNA maqsum bl-istrand li huwa l-proċess intermedjarju tal-mekaniżmu 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 mall-proteina.

SCLC li reġa' fegġ

Prova klinika tal-fażi III (studju 478) qabblet topotecan mill-halq flimkien mal-Aħjar Kura ta' Appoġġ (BSC) (n=71) ma' BSC wahdu (n=70) f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' fegġ wara t-terapija ewlenija (żmien medjan għall-progressjoni [TTP] mit-terapija ewlenija: 84 gurnata għal-terapija b'topotecan + BSC, 90 gurnata għal-BSC) u li għalihom trattament ieħor b'kimoterapija li tingħata fil-vina ma kienx ikkunsidrat xieraq. Fil-grupp ta' topotecan mill-halq flimkien ma' BSC kien hemm titjib

statistikament sinifikanti fir-rata totali ta' sopravivenza meta kkomparat mall-grupp ta' BSC wahdu. (Log-rank $p=0.0104$). Il-proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*) mhux aġġustat għall-grupp ta' topotecan mill-halq flimkien ma' BSC mqabbel mal-grupp ta' BSC wahdu kien 0.64 (95 % CI: 0.45, 0.90). Is-sopravivenza medjana għall-pazjenti trattati b'topotecan + BSC kienet ta' 25.9 ġimgha (95 % C.I. 18.3, 31.6) meta mqabbla ma' 13.9 ġimgha (95 % C.I. 11.1, 18.6) għall-pazjenti li rċievew BSC wahdu ($p=0.0104$).

Rapporti miġbura mill-pazjenti stess permezz ta' assessjar *unblinded* urew benefiċju konsistenti fuq sintomi b' topotecan mill-halq + BSC.

Sar studju tal-fazi 2 (Studju 065) u studju tal-fazi 3 (Studju 396) biex l-effikaċja ta' topotecan mill-halq kontra topotecan mogħti ġol-vina tiġi evalwata f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' feġġ ≥ 90 jum wara li spiċċaw kors wiehed ta' kemoterapija qabel (ara Tabella 1). Topotecan mill-halq u topotecan ġol-vina kienu assoċjati ma' taffija mis-sintomi tixtiebah fil-pazjenti b'SCLC sensitivi li reġa' feġġ, u dan hareġ minn rapporti miġbura mill-pazjenti stess permezz ta' assessjar *unblinded* ta' skala ta' sintomi, f'kull wiehed minn dawn iż-żewġ studji.

Tabella 1. Sommarju ta' sopravivenza, rata ta' rispons u żmien għall-progressjoni f'pazjenti b'SCLC trattati b'topotecan mill-halq jew topotecan ġol-vina.

	Studju 065		Studju 396	
	Topotecan mill-halq	Topotecan ġol-vina	Topotecan mill-halq	Topotecan ġol-vina
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sopravivenza medjan (ġimghat) (95 % CI)	32.3 (26.3, 40.9)	24.1 (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' rispons (%) (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' rispons (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 li rċievew trattament.

CI = *Confidence interval*.

Fi prova oħra tal-fazi III *randomised* li qabblat topotecan għal ġol-vina ma' cyclophosphamide, Adriamycin (doxorubicin) u vincristine (CAV) f'pazjenti b'SCLC sensitivi li reġa' feġġ, ir-rata totali ta' rispons kienet ta' 24.3 % għal topotecan meta mqabbla ma' 18.3 % għall-grupp CAV. Iż-żmien medjan għall-progressjoni kien jixtiebah fiż-żewġ gruppi (13.3 ġimghat u 12.3 ġimghat rispettivament). Sopravivenzi medjani għal-żewġ gruppi kienu 25.0 u 24.7 ġimghat rispettivament. Il-proporzjon ta' periklu għas-sopravivenza ta' topotecan li jingħata fil-vina meta mqabbel ma' CAV kien 1.04 (95 % CI 0.78 -1.40).

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

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

Fi prova klinika *randomised* u kumparattiva tal-fażi III immexxija mill-Grupp Ġinekoloġiku tal-Onkoloġija (GOG 0179), topotecan flimkien ma' cisplatin (n=147) gie mqabbel ma' cisplatin wahdu (n=146) għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċerviċi, persistenti, li reġghet feġġet jew fl-istat IVB, ikkonfermata istoloġikament fejn trattament kurattiv b'kirurgija u/jew radjazzjoni ma kienx ikkunsidrat xieraq. Topotecan flimkien ma' cisplatin kellu benefiċċju fis-sopravivenza 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 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 d. 3 q21
Sopravivenza (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
Sopravivenza (xhur)	(n = 46)	(n = 44)
Medjan (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 kienet hadu Kimoradjuterapija b' Cisplatin		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
Sopravivenza (xhur)	(n= 72)	(n = 69)
Medjan (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 ġurnata wara kemoradjuterapija b'cisplatin, il-medjan ta' sopravivenza meta topotecan ingħata flimkien ma' cisplatin kien ta' 4.6 xhur (95 % C.I.:2.6, 6.1) versu 4.5 xhur (95 % C.I.:2.9, 9.6) għal cisplatin bi proporzjon ta' periklu ta' 1.15 (0.59, 2.23). F'dawk (n=102) b'rikorrenza wara 180 ġurnata, is-sopravivenza medjana meta topotecan ingħata 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) għal cisplatin bi proporzjoni ta' periklu ta' 0.75 (0.49, 1.16).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fi prova open-label li kienet tinvolvi t-tfal (n=108, varjazzjoni fl-età: trabi sa 16-il sena) b'tumuri li reġġu feġġew jew kienu solidi progressivi, topotecan inbeda f'doża ta' 2.0 mg/m² mogħtija bhala infużjoni ta' 30 minuta għal hamest ijiem ripetuta kull tliet ġimghat sa sena skont ir-rispons għat-terapija. It-tipi ta' tumuri kienu jinkludu Sarkoma ta' Erwing/ tumur newroektodermali primitiv,

newroblastoma, osteoblastoma, u rabdomijiosarkoma. Attività kontra t-tumur intweriet primarjament f'pazjenti b'newroblastoma. Tossiċitajiet ta' topotecan f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattivi kienu jixbhu lill dak li s-soltu jidher fl-adulti. F'dan l-istudju, sitta u erbghin (43 %) pazjent 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. Ibbazata fuq it-tossiċità ta' majelosuppressjoni li tillimita d-doża, id-doża massima tollerata (MTD) kienet stabbilita b'hala 2.0 mg/m²/gurnata ma' G-CSF u 1.4 mg/m²/gurnata minghajr G-CSF fi studju farmakokinetiku f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi refrattarji (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Wara li topotecan inghata ġol-vina f'dożi ta' 0.5 sa 1.5 mg/m² b'hala infużjoni ta' 30 minuta kuljum ghal hamest ijiem, topotecan wera tnehhija gholja fil-plażma ta' 62 l/h (SD 22), li tikkorrispondi ghal bejn wiehed u iehor 2/3 taċ-ċirkolazzjoni tad-demm fil-fwied. Topotecan kellu wkoll volum ta' distribuzzjoni gholi, ta' madwar 132 l, (SD 57) u half-life pjuttost qasira ta' 2-3 sigħat. L-qabbel ta' parametri farmakokinetiċi ma ssuġġerew l-ebda tibdil fil-farmakokinetika f'perjodu ta' hamest ijiem ta' dożagġ. L-erja taħt il-kurva żdiedet bejn wiehed u iehor fi proporzjoni maż-żgħira ta' doża. Hemm ftit li xejn akkumulazzjoni ta' topotecan wara dozi ripetuti ta' kuljum u m'hemm l-ebda evidenza ta' bidla fil-PK wara haġna dozi. Studji pre-klinikali juru li r-rabta ta' topotecan ma' proteini tal-plażma huwa baxx (35 %) u distribuzzjoni bejn ċelluli tad-demm u plażma kienet pjuttost omoġeni.

L-eliminazzjoni ta' topotecan giet studjata biss parzjalment fil-bnednin. It-tnehhija ta' topotecan ssehhiet l-aktar permezz tal-idrolizi tal-lactone ring biex jifformaw l'ing-opened carboxylate.

Il-metabolizmu jispjega < 10 % tal-eliminazzjoni ta' topotecan. Sustanza iffurmata mill-metabolizmu ta' N-desmethyl, li ntweriet li kellha attività tixtiebah jew anqas minn dik tas-sustanza oriġinali f'assay ibbażat fiċ-ċellula, instabet fl-awrina, fil-plasma u fil-ħmieġ. Il-medja ta' sustanza mill-metabolizmu:proporzjon AUC tas-sustanza oriġinali kien ta' anqas minn 10 % kemm ghal topotecan kif ukoll ghal topotecan lactone. Is-sustanza mill-metabolizmu ta' O-glucuronidation ta' topotecan u N-desmethyl topotecan ġew identifikati fl-awrina.

Il-ġbir totali ta' materjali li għandhom x'jaqsmu mal-prodott mediċinali wara l-hames dozi ta' topotecan li inghataw darba kuljum kien ta' 71-76 % tad-doża amministrata fil-vina. Bejn wiehed u iehor 51 % tneħħa b'hala topotecan totali u 3 % tneħħa b'hala N-desmethyl topotecan fl-awrina. Eliminazzjoni mal-ħmieġ ta' topotecan totali kienet ta' 18 % filwaqt li eliminazzjoni mal-ħmieġ ta' N-desmethyl topotecan kienet ta' 1.7 %. Globalment is-sustanza mill-metabolizmu N-desmethyl ikkontribbwixxiet ghal medja 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 li jinsabu fil-fwied tal-bniedem urew li jiġu magħmula ammonti ż-żgħira ta' N-demethylated topotecan. *In vitro*, topotecan ma wriex inibizzjoni tal-enzemi P450 umani CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, jew CYP4A u l-anqas inibizzjoni tal-enzemi ċitosoliċi umani dihydropyrimidine jew xanthine oxidase.

Meta mogħti flimkien ma' cisplatin (cisplatin fil-gurnata 1, topotecan fil-ġranet 1-5), it-tneħħija ta' topotecan kienet imnaqqsa fil-gurnata 5 meta mqabbla mal-gurnata 1 (19.1 l/s/m² meta mqabbel ma' 21.3 l/s/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 ghal bejn wiehed u iehor 67 % meta giet imqabbla ma' dik f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-half-life tat-topotecan żdiedet b'bejn wiehed 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 ghandhom indeboliment tal-fwied biss naqset b'xi 10 % meta giet imqabbla ma' dik fil-pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll.

It-tnehhija mill-plazma f'pazjenti li ghandhom indeboliment tal-kliwi (tnehhija tal-krejinina 41-60 ml/min.) naqset ghal bejn wiehded u iehor 67 % meta giet imqabbla ma' dik f'pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-volum ta' distribuzzjoni naqas ftit u b'hekk il-half-life zdiegiet biss b'14 %. F'pazjenti li ghandhom indeboliment tal-kliwi moderat, it-tnehhija mill-plazma giet imnaqqsa ghal 34 % tal-valur fil-pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-half-life medja zdiegiet minn 1.9 sigħat ghal 4.9 sigħat.

Fi studju ta' popolazzjoni, kien hemm numru ta' fatturi li jinkludu eta', piż u axxite li ma kellhomx effett sinifikanti fuq il-tnehhija totali ta' topotecan (fil-forma attiva u inattiva).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' topotecan mogħti bħala infużjoni ta' 30 minuta għal hamest 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 sentejn sa 12-il sena, n=18), adoloxxenti (età minn 12 sa 16-il sena, n=9), u adulti ż-żgħar (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 ż-żgħar (n=3) b'lewkimja. F'dawn l-istudji, ma' kienu jidhru l-ebda differenzi fil-farmakokinetika ta' topotecan fost il-pazjenti tfal, adoloxxenti u adulti ż-żgħar b'tumuri solidi jew lewkimja, iżda t-taħliff kien limitat wisq biex tasal għall-konkluzjonijiet definiti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kiniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Minnhabba l-mod ta' kif jaħdem, topotecan huwa ġenotossiku għal ċelluli mammiiferi (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-ġrieden u lill-fniek.

F'studji dwar it-tossicità riproduttiva fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien nisa jew irġiel; madankollu, fin-nisa ġew osservati *super-ovulation* u żjieda żgħira f'telf tal-fetu qabel ma jehel mal-ħajt tal-ġuf.

Il-potenzjal karċinogenu ta' topotecan ma ġiex studjat.

6. TAGHRIF FARMARĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Hydrochloric acid (E507) (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali ohra hlief daww imsemmija fis-sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fjal qabel ma jinfetħ
18-il xahar.

Soluzzjoni dilwita

Minn perspettiva mikrobijologika, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, it-tul ta' żmien ta' hażna waqt li tkun qiegħda tintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C - 25°C u kundizzjonijiet ta' dawl ambjentali.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

Għal kundizzjonijiet tal-hażna ta' prodott mediċinali li diġà nfetħ u li gie diġà dilwit, ara sezzjoni 6.5.

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

Konċentrat ta' 1 ml li jiġi ġo fjala tal-ħġieg ċar tat-tip 1, flimkien ma' tapp griż tal-gomma butyl u sigill tal-aluminium b'tapp tal-plastik tal-polypropylene li jinfetħ b'daqqa ta' sabiex u b'kullar tond tal-fjala ta' kulur isfar.

Kull pakkett fih fjala waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrem u għal immaniggar ieħor

Prekawzjonijiet ġenerali

Iridu jiġu adottati l-proċeduri normali għal maniggar u rimidja ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer, speċifikament:

- Il-haddiema jridu jiġu mghallma kif jippreparaw il-prodott mediċinali.
- Haddiema nisa li jkunu tqal m'għandhomx imissu dan il-prodott mediċinali.
- Il-haddiema li jkunu qed jippreparaw dan il-prodott mediċinali għandhom jilbsu ilbies protettiv li jinkludi l-ilbies ta' maskra, nuċċali biex jhares l-ghajnejn u ingwanti.
- L-affarijiet kollha li ntużaw għall-ġenitali tal-mediċina jew it-tindif ta' wara (u dawn jinkludu l-ingwanti) għandhom jitpoġġew f'barra speċjali li wara jiġu mahruqa b'temperaturi għolja. Skart likwidu jista' jiġi mormi għandu jintefa' hafna ilma fuqu.
- Jekk aċċidentament il-mediċina tniess mal-ġilda jew mal-ghajnejn għandu jintuża hafna ilma biex titnaddaf il-ġilda jew l-ghajnejn.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Il-konċentrazzjoni għandha tiġi nnotata jew inkella tista' ssehh doża aċċidentali ta' periklu għall-hajja.

Il-konċentrat Topotecan Eagle huwa ta' kulur isfar ċar fl-orangjo u fih 3 mg/ml ta' topotecan, li huwa konċentrazzjoni oghla minn dik li tinstab fi prodotti oħra ta' topotecan għall-infuzjoni ġo vina.

L-utent huwa mitlub jirrapporta kwalunkwe zball fil-medikazzjoni.

It-tabelli ta' dożaġġ li ġejjin għandhom jintużaw bħala referenza:

Istruzzjonijiet ghat-Thejjija għall-Ghoti Ġo Vina għal Kanċer taċ-Ċelloli ż-Żgħar tal-Pulmun

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Għad-doża rakkomandata '1.5 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsqa '1.25 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsqa '1.0 mg/m ² '	
	Volum ta' soluzzjoni mehtieg (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieg (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieg (ml)	Doża totali (mg)
1	0.50	1.50	0.42	1.26	0.33	0.99
1.1	0.55	1.65	0.46	1.38	0.37	1.11
1.2	0.60	1.80	0.50	1.50	0.40	1.20
1.3	0.65	1.95	0.54	1.62	0.43	1.29
1.4	0.70	2.10	0.58	1.74	0.47	1.41
1.5	0.75	2.25	0.63	1.89	0.50	1.50
1.6	0.80	2.40	0.67	2.01	0.53	1.59
1.7	0.85	2.55	0.71	2.13	0.57	1.71
1.8	0.90	2.70	0.75	2.25	0.60	1.80
1.9	0.95	2.85	0.79	2.37	0.63	1.89
2	1.00	3.00	0.83	2.49	0.67	2.01
2.1	1.05	3.15	0.88	2.64	0.70	2.10
2.2	1.10	3.30	0.92	2.76	0.73	2.19
2.3	1.15	3.45	0.96	2.88	0.77	2.31
2.4	1.20	3.60	1.00	3.00	0.80	2.40
2.5	1.25	3.75	1.04	3.12	0.83	2.49

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Istruzzjonijiet ghat-Thejjija għall-Għoti Ġo Vina għal Kanċer taċ-Ċerviċi

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Għad-doża rakkomandata '0.75 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '0.60 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '0.45 mg/m ² '	
	Volum ta' soluzzjoni meħtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni meħtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni meħtieġ (ml)	Doża totali (mg)
1	0.25	0.75	0.20	0.60	0.15	0.45
1.1	0.28	0.84	0.22	0.66	0.17	0.51
1.2	0.30	0.90	0.24	0.72	0.18	0.54
1.3	0.33	0.99	0.26	0.78	0.20	0.60
1.4	0.35	1.05	0.28	0.84	0.21	0.63
1.5	0.38	1.14	0.30	0.90	0.23	0.69
1.6	0.40	1.20	0.32	0.96	0.24	0.72
1.7	0.43	1.29	0.34	1.02	0.26	0.78
1.8	0.45	1.35	0.36	1.08	0.27	0.81
1.9	0.48	1.44	0.38	1.14	0.29	0.87
2	0.50	1.50	0.40	1.20	0.30	0.90
2.1	0.53	1.59	0.42	1.26	0.32	0.96
2.2	0.55	1.65	0.44	1.32	0.33	0.99
2.3	0.58	1.74	0.46	1.38	0.35	1.05
2.4	0.60	1.80	0.48	1.44	0.36	1.08
2.5	0.63	1.89	0.50	1.50	0.38	1.14

Topotecan Eagle jeħtieġ li jiġi dilwit aktar jew b' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 % w/v) soluzzjoni għal injezzjoni jew bil-glukożju 50 mg/ml (5 % w/v) soluzzjoni għal injezzjoni sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni finali ta' topotecan ta' bejn il-25 µg/ml u l-50 µg/ml fis-soluzzjoni għall-infużjoni għall-pazjent. Id-dilwizzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi stretti (eż. bank LAF).

Rimi

Topotecan Eagle 3 mg/ml huwa għall-użu ta' darba biss. Kull f'dal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ir-Renju Unit
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/744/001

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 22/12/2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

MI wiehed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 3 mg topotecan (bħala hydrochloride).
Kull fjala ta' diversi dozi ta' 5 ml fiha 15 mg topotecan.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni safra ċara fl-oranġjo, pH ≤ 1.2 .

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-ġdid bit-terapija ewlenija mhuwiex ikkunsidrat xieraq (ara sezzjoni 5.1).

Topotecan flimkien ma' cisplatin huwa indikata għall-pazjenti b'karinoma taċ-ċerviċi li reġghet feġġet wara radjuterapija u għall-dawk il-pazjenti bil-marda fl-Istadju IVB. Pazjenti li qabel kellhom esponiment għal cisplatin jinhtieġu intervall sostnut mingħajr trattament biex jiġġustifika trattament biż-żewġ mediċini flimkien (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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 jrid ikollhom linja bażi tal-ghadd ta' nutrofili ta' $\geq 1.5 \times 10^9/l$, ghadd ta' plejtlits ta' $\geq 100 \times 10^9/l$ u livell ta' emoglobina ta' $\geq 9g/dl$ (jekk hemm bżonn wara trasfużjoni).

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 mogħtija b'infużjoni fil-vina għal 30 minuta kuljum għal hames granet konsekuttivi b'intervall ta' tliet ġimgħat bejn il-bidu ta' kull kors. Jekk jiġi ttollerat mill-ġisem, il-kura tista' tkompla sakemm il-marda tmur għall-aġġar (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Doži sussegwenti

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

Il-prattika ta' onkologija standard għall-immanigġjar ta' newtrogenija hija jew li tamministra topotecan ma' mediċini oħra (eż. G-CSF) jew li tnaqqas id-doża biex iżżomm il-livelli ta' newtrofili.

Jekk it-tnaqqis fid-doża jigi magħżul għal pazjenti li jgarrbu newtrogenija qawwija (l-ghadd ta' newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) għal sebat ijiem jew iktar, jew newtrogenija qawwija bid-deni jew infezzjoni, jew li kellhom il-kura sospiza minhabba newtrogenija, id-doża għandha titnaqqas b'0.25 $\text{mg/m}^2/\text{jum}$ għal 1.25 $\text{mg/m}^2/\text{gurnata}$ (jew sussegwentement imnaqqsa għal 1.0 $\text{mg/m}^2/\text{gurnata}$ jekk ikun hemm bżonn).

Id-doži jridu jitnaqsu wkoll jekk in-numru ta' plejtlits jaqa' taht $25 \times 10^9/l$. Fl-istudji kliniċi li saru, topotecan ma baqax jingħata jekk d-doża 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 $\text{mg/m}^2/\text{gurnata}$ amministrata bħala infużjoni għol-vina għal 30 minuta kuljum fil-ġranet 1, 2 u 3. Cisplatin huwa amministrat bħala infużjoni għol-vina fil-gurnata 1 f'doża ta' 50 $\text{mg/m}^2/\text{gurnata}$ u wara tingħata d-doża ta' topotecan. Din l-iskeda ta' trattament hija ripetuta kull 21 gurnata għall-sitt korsijiet jew sakemm il-marda tmur għall-agħar.

Doži sussegwenti

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

Il-prattika ta' onkologija standard għall-immanigġjar ta' newtrogenija hija jew li tamministra topotecan ma' mediċini oħra (eż. G-CSF) jew li tnaqqas id-doża biex iżżomm il-livelli ta' newtrofili.

Jekk it-tnaqqis fid-doża jigi magħżul għal pazjenti li jgarrbu newtrogenija qawwija (l-ghadd tan-newtrofili $< 0.5 \times 10^9/l$) għal sebat ijiem jew aktar, jew newtrogenija qawwija assoċjata ma' deni jew infezzjoni jew li t-trattament kien ittardjat minhabba newtrogenija, id-doża għandha titnaqqas ilhom b'20 % għal 0.60 $\text{mg/m}^2/\text{gurnata}$ għall-korsijiet sussegwenti (jew sussegwement titnaqqas għal 0.45 $\text{mg/m}^2/\text{jum}$ jekk ikun hemm bżonn).

Id-doži għandhom jitnaqsu bl-istess mod jekk il-ghadd tal-plejtlits jinżel f'livell anqas minn $25 \times 10^9/l$.

Id-doża f'pazjenti b'indeboliment renali

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

Id-doża ta' topotecan għandha titnaqqas jekk il-kreatinina ta' $< 20 \text{ ml/min}$. Il-flit informazzjoni li teżisti tindika li d-doża trid titnaqqas f'pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-kliwi moderat. Id-doża ta' topotecan rakkommandata f' monoterapija f'pazjenti b'karċinoma tal-ovarji jew taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun u li għandhom tnehhija tal-kreatinina ta' bejn 1-20 u d-39 ml/min hija ta' 0.75 $\text{mg/m}^2/\text{gurnata}$ għal hamest ijiem konsekuttivi.

Terapija kkombinata (Karċinoma ċervikali)

Fi studji kliniċi b'topotecan flimkien ma' cisplatin għat-trattament ta' kanċer taċ-ċerviċi, it-terapija inbdiet biss f'pazjenti bi kreatinina 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' doża. Jekk cisplatin jitwaqqaf, m'hemmx tagħrif biżżejjed dwar it-tkompli ta' topotecan b'ħala monoterapija f'pazjenti b'kanċer ċervikali.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esperjenza fit-tfal hija limitata u għalhekk ma tista' tingħata l-ebda rakkommandazzjoni għat-trattment ta' pazjenti pedjatriki b'topotecan (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-konċentrazzjoni ta' topotecan hija oġġla (3 mg/ml) milli bi prodotti oħra ta' topotecan. Huwa importanti li Topotecan Eagle jiġi dilwit ulterjorment qabel l-użu (ara sezzjoni 6.6).

Il-konċentrazzjoni għandha tiġi nnotata jew inkella tista' ssehh doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.

Topotecan Eagle fih konċentrazzjoni ta' doża oġġla (3 mg/ml) minn prodotti oħra ta' topotecan għal infużjoni ġol-vini (ġeneralment 1 mg/ml). Topotecan Eagle għandu jiġi dilwit għal konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 µg/ml u 50 µg/ml (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Topotecan huwa kontra-indikat f'pazjenti li

- għandhom storja ta' sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi
- qed iredgħu (ara sezzjoni 4.6)
- qabel ma bdew l-ewwel kors diġa kellihom depressjoni qawwija tal-mudullun, jiġifieri kellihom linja bażi ta' newtrofili ta' $< 1.5 \times 10^9/l$ u/jew għadd ta' plejtlits ta' $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Topotecan Eagle jehtieg dilwizzjoni xierqa qabel l-użu. Il-konċentrazzjoni ta' topotecan f'Topotecan Eagle tvarja minn dik ta' prodotti oħra ta' topotecan (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet ulterjuri dwar id-dilwizzjoni).

Il-konċentrazzjoni għandha tiġi nnotata jew inkella tista' ssehh doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.

Topotecan Eagle fih konċentrazzjoni ta' doża oġġla (3 mg/ml) minn prodotti oħra ta' topotecan għal infużjoni ġol-vini (ġeneralment 1 mg/ml). Topotecan Eagle għandu jiġi dilwit għal konċentrazzjoni finali ta' bejn 25 µg/ml u 50 µg/ml (ara sezzjoni 6.6 għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni).

It-tossicità ematoloġika hija relatata mad-doża, u spiss għandu jsir eżami shih tal-għadd taċ-ċelluli tad-demm li jinkludi l-plejtlits (ara sezzjoni 4.2).

Bhal prodotti mediċinali ċitotossiċi oħra, topotecan jista' jikkawża suppressjoni serja tal-mudullun tal-ghadam. Suppressjoni tal-mudullun tal-ghadam li twassal għal-sepsis u mewt minhabba sepsis ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'topotecan (ara sezzjoni 4.8).

Newtropsja kkawżata minn topotecan tista' twassal għal kolite tan-newtropsja. Fi provi kliniċi b'topotecan, ġew irrappurtati każijiet ta' mewt minhabba l-kolite tan-newtropsja. F'pazjenti li jkollhom deni, newtropsja, u tip t'ugħigh ta' żaqq kompatibbli, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità ta' kolite tan-newtropsja.

Topotecan għie assoċjati ma' rapporti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD), fejn ftit minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Fatturi ta' riskju bażi jinkludu fil-passat ILD, fibrozi pulmonari, kanċer tal-pulmun, espożizzjoni toraċika għal radjazzjoni u l-użu ta' mediċini pnemmotossiċi u/jew fatturi li jstimulaw kolonji. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati għal sintomi pulmonari li jindikaw ILD (eż. soġġla, deni, qtiġh ta' nifs u/jew nuqqas ta' ossiġenu), u topotecan għandu jitwaqqaf jekk tkun ikkonfermata dijanjożi għal ta' ILD.

Monoterapija b'topotecan u topotecan flimkien ma' cisplatin huma assoċjati b'mod komuni ma' tromboċitopenja klinikament rilevanti. Din għandha tiġi kkunsidrata meta wiehed jippreskrivi topotecan eż. f'każ li pazjenti li għandhom riskju ogħla ta' fsada minn tumuri jiġu kkunsidrati għal terapija.

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

M'hemmx biżżejjed esperjenza dwar l-użu ta' topotecan f'pazjenti li għandhom indeboliment serju tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina < 20 ml/min) jew li jbatu minn indeboliment serju tal-fwied (bilirubin fis-serum ≥ 10 mg/dl) minhabba ċirrozi. L-użu ta' topotecan f'dawn il-pazjenti mhuwiex issuġġerit.

Numru żgħir ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum bejn 1.5 u 10 mg/dl) inghataw topotecan għol-vina b'doża ta' 1.5 mg/m^2 għal hamest ijiem kull 14-il jum għinghat. Tnaqqis fit-tnehhija ta' topotecan giet osservata. Madanakollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni biex ikun hemm rakkomandazzjoni ta' doża f'dan il-grupp ta' pazjenti.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma' jaqblux mal-prodott u affarijiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

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

Topotecan ma jinibixxi l-enzimi umani CYP450 (ara sezzjoni 5.2). Fi studju li sar fuq pazjenti li rċievew il-mediċina għol-vina, il-ko-amministrazzjoni ta' granisetron, ondansetron, morphine jew kortikosteroidi ma jidherx li kelli hom effetti sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' topotecan totali (fil-forma attiva jew inattiva).

Meta topotecan jiġi użat ma' prodotti kimoterapewtiċi ohra, jista' jkun hemm bżonn li titnaqqas id-doża ta' kull prodott mediċinali biex tittejjeb it-tollerabilità tagħhom. Madanakollu, meta jiġu użati ukoll mediċini li għandhom il-platinum, hemm interazzjoni distinta li tiddependi fuq is-sekwenza tal-mediċini, tiddependi fuq jekk il-mediċina li fiha l-platinum tinghatax fl-ewwel jew fil-hames jum waqt li qed jinġerha topotecan. Jekk cisplatin jew carboplatin jinghataw lill-pazjent fl-ewwel ġurnata tad-doża ta' topotecan, trid tinghata doża iktar baxxa ta' kull prodott, biex tkun tista' tittejjeb it-tollerabilità tagħhom, meta kkomparat mad-doża ta' kull prodott li tista' tinghata jekk il-mediċina li fiha l-platinum tinghata fil-5 jum tad-doži ta' topotecan.

Meta topotecan (0.75 mg/m^2 /ġurnata għal hamest ijiem konsekuttivi) u cisplatin (60 mg/m^2 /ġurnata fil-ġurnata 1) ġew amministrati lil 13-il pazjent b'kanċer tal-ovarji, żjieda żgħira fl-AUC (12 %, $n=9$) u C_{max} (23 %, $n=11$) kienet innutata fil-ġurnata 5. Din iż-żjieda hija kkunsidrata li x'aktarx mhijiex ta' rilevanza klinika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Bħal fil-każ ta' kull kemoterapija ċitotossika, għandha tinghata rakkomandazzjoni li jintużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni meta l-mara jew ir-raġel qed jirċievu trattament b'topotecan.

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Minn studji pre-kliniċi li saru, topotecan ġie ippruvat li jikkawża il-mewt jew malformazzjoni tal-embriju jew fetu (ara sezzjoni 5.3). Bhal fil-każ ta' prodotti mediċinali ċitotossici oħra, topotecan jista' jagħmel ħsara lil-fetu w għalhekk għandu jingħata parir lin-nisa li jistgħu jinqabdu tqal biex jevitaw it-tqala waqt il-kura b'topotecan.

Tqala

Fil-każ li topotecan jintuża waqt it-tqala jew il-mara tinqabad tqila waqt il-kura b'topotecan, din għandha tiġi avżata dwar il-periklu potenzjali għal-fetu.

Treddigh

Topotecan huwa kontra-indikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Għalkemm mhux magħruf jekk topotecan jgħaddix fil-halib tas-sider, it-treddigh irid jieqaf meta tibda t-terapija.

Fertilità

F'studji dwar it-tossicità riproduttiva fil-firien, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità tal-firien nisa jew irġiel (ara sezzjoni 5.3). Madankollu, bhal prodotti mediċinali ċitotossici oħra topotecan huwa ġenotossiku w effetti fuq il-fertilità, inkluż fuq il-fertilità tar-raġel, ma jistgħu jiġu esklużi.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madanakollu, għandu jkun hemm attenzjoni fis-sewqan jew it-thaddim ta' magni jekk l-għajnejh jew it-telqa jippersistu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

Il-profil tal-effetti avversi għal topotecan meta jingħata flimkien ma' cisplatin fi provi kliniċi tal-kanċer taċ-ċerviċi huwa konsistenti ma' dak li ntweraw b'monoterapija ta' topotecan. It-tossicità ematologika totali hija anqas f'pazjenti trattati b'topotecan flimkien ma' cisplatin meta mqabbla ma' monoterapija b' topotecan iżda oghla milli b'cisplatin waħdu.

Aktar ġrajjet avversi ntwerew meta topotecan ingħata flimkien ma' cisplatin, madanakollu, dawn il-ġrajjet intwerew b'monoterapija b'cisplatin u mhumiex 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-tagħrii integrat ta' sigurtà għal monoterapija b'topotecan huma pprezentati hawn taht.

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht, ikklassifikati skont is-sistema tal-ġisem u l-frekwenza assoluta (il-ġrajjet 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 magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni hafna: newtropsenja bid-deni, newtropsenja (ara Disturbi gastro-intestinali),

tromboċitopenja, anemija, lewkopenja
Komuni: panċitopenija
Mhux maghruf: fsada qawwija (assoċjata ma' troboċitopenija)

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Rari: mard fiċ-ċelluli *interstitial* tal-pulmun (xi kazijiet kienu fatali)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni hafna: dardir, rimettar, u dijarrea (li kollha jistgħu jkunu serji), stitikezza, uġigh ta' żaq¹, mukosite.

¹Kolite tan-newtopenja, inkluża l-kolite tan-newtopenja fatali, giet irrappurtata bħala kumplikazzjoni tan-newtopenja kkawżata minn topotecan (ara sezzjoni 4.4)

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

Komuni hafna: alopeċja

Komuni: hakk

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Komuni hafna: anoreksja (li tista' tkun serja)

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Komuni hafna: infezzjoni

Komuni: sepsis²

²Mwiet minhabba sepsis kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'topotecan (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni hafna: deni, astenja, gheja

Komuni: telqa

Rari: estravażazzjoni³.

³Estravażazzjoni giet irrappurtata b'mod rari hafna. Reazzjonijiet kienu ħfief u l-biċċa l-kbira ma kellhomx bżonn terapija speċifika.

Disturbi fis-sistema immuni

Komuni: reazzjoni ta' sensittività eċċessiva inkluż raxx

Rari : reazzjoni anafilattika, anġioedima, urtikarja

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni: iperbilumimja

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

Il-frekwenza assoċjata 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.

Ematoloġiċi

Newtopenja: Serja (numru 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' newtopenja qawwija, kien hemm inċidenza ta' deni jew infezzjoni f'16% tal-pazjenti waqt l-ewwel kors u b'kollox f'23 % tal-pazjenti (6 % tal-korsijiet). Iz-żmien medjan għal bidu ta' newtopenja qawwija kien disat ijiem u ħadet medjan ta' sebat ijiem. Newtopenja qawwija damet iktar minn sebat ijiem fi 11 % tat-total tal-korsijiet. Fost il-pazjenti kollha li kienu kkurati fi studji kliniċi (inklużi kemm dawk b'newtopenja qawwija kif ukoll dawk li ma żviluppawx newtopenja qawwija), 11 %

(4 % tal-korsijiet) kellhom d-deni u 26 % (9 % tal-korsijiet) qabdithom infezzjoni. Flimkien ma' dan, 5 % tal-pazjenti kkurati (1 % tal-korsijiet) kellhom sepsis (ara sezzjoni 4.4).

Tromboċitopenja: Serja (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 medjan għal bidu ta' tromboċitopenja qawwija kienet 1-15-il ġurnata u ħadet medjan ta' hamest ijiem. Trasfużjonijiet 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 qawwija ($Hb \leq 8.0$ g/dl) f'37 % tal-pazjenti (14 % tal-korsijiet). Trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor ingħataw lil 52 % tal-pazjenti (21 % tal-korsijiet).

Mhux ematoloġiċi

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

Ġie irrappurtat ukoll uġiġħ ta' żaqq ħafif f'4 % tal-pazjenti.

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

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

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

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluż raxx, artikarja, angjoedima 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.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot għal doża eċċessiva ta' topotecan. Il-kumplikazzjonijiet ewlenin ta' doża eċċessiva x'aktarx ikunu diarrejsjoni tal-mudullun u mukosite.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti antinejoplastiċi ohra: Kodiċi ATC: L01XX17.

L-attività ta' topotecan kontra tumuri tikkonsisti fl-inibizzjoni ta' topoisomerase-I, li hija enzima partikolarment involuta fir-replikazzjoni ta' DNA waqt li jneħhi l-istrejn tat-tidwir ta' 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-mekaniżmu katalitiku. Il-konsegwenzi ċellulari tal-inibizzjoni ta' topoisomerase-I min-naha ta' topotecan hija l-induzzjoni ta' qsim ta' strand wahda tad-DNA li hi assoċjata mall-proteina.

SCLC li reġa' feġġ

Prova klinika tal-fażi III (studju 478) qabblet topotecan mill-ħalq flimkien mal-Aħjar Kura ta' Appoġġ (BSC) (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 ġurnata għal-terapija

b'topotecan + BSC, 90 ġurnata għal-BSC) u li għalihom trattament ieħor b'kimoterapija li tingħata fil-vina ma kienx ikkunsidrat xieraq. Fil-grupp ta' topotecan mill-halq flimkien ma' BSC kien hemm titjib statistikament sinifikanti fir-rata totali ta' sopravivenza meta kkomparat mall-grupp ta' BSC wahdu. (Log-rank $p=0.0104$). Il-proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*) mhux aġġustat għall-grupp ta' topotecan mill-halq flimkien ma' BSC mqabbel mal-grupp ta' BSC wahdu kien 0.64 (95 % CI: 0.45, 0.90). Is-sopravivenza medjana għall-pazjenti trattati b'topotecan + BSC kienet ta' 25.9 ġimgha (95 % C.I. 18.3, 31.6) meta mqabbla ma' 13.9 ġimgha (95 % C.I. 11.1, 18.6) għall-pazjenti li rċievew BSC wahdu ($p=0.0104$).

Rapporti miġbura mill-pazjenti stess permezz ta' assessjar *unblinded* urew benefiċju konsistenti fuq sintomi b' topotecan mill-halq + BSC.

Sar studju tal-fazi 2 (Studju 065) u studju tal-fazi 3 (Studju 396) biex l-effikaċja ta' topotecan mill-halq kontra topotecan mogħti ġol-vina tiġi evalwata f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' feġġ ≥ 90 jum wara li spiċċaw kors wiehed ta' kemoterapija qabel (ara Tabella 1). Topotecan mill-halq u topotecan ġol-vina kienu assoċjati ma' taffija mis-sintomi tixtiebah fil-pazjenti b'SCLC sensitiv li reġa' feġġ, u dan hareġ minn rapporti miġbura mill-pazjenti stess permezz ta' assessjar *unblinded* ta' skala ta' sintomi, f'kull wiehed minn dawn iż-żewġ studji.

Tabella 1. Sommarju ta' sopravivenza, rata ta' rispons u żmien għall-progħessjoni f'pazjenti b'SCLC trattati b'topotecan mill-halq jew topotecan ġol-vina.

	Studju 065		Studju 396	
	Topotecan mill-halq	Topotecan ġol-vina	Topotecan mill-halq	Topotecan ġol-vina
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Sopravivenza medjan (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' rispons (%) (95 % CI)	25.1 (14.6, 34.5)	14.8 (5.3, 24.3)	18.3 (12.2, 24.4)	21.9 (15.3, 28.5)
Differenza fir-rata ta' rispons (95 % CI)	8.3 (-6.6, 23.1)		-3.6 (-12.6, 5.5)	
Żmien medjan għall-progħessjoni (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 li rċievew trattament.

CI = *Confidence interval*.

Fi prova ohra tal-fazi III *randomised* li qabblet topotecan amministrat ġol-vina ma' cyclophosphamide, Adriamycin (doxorubicin) u vincristine (CAV) f'pazjenti b'SCLC sensitiv li reġa' feġġ, fir-rata totali ta' rispons kienet ta' 24.3 % għal topotecan meta mqabbla ma' 18.3 % għall-grupp CAV. Iż-żmien medjan għall-progħessjoni kien jixtiebah fiż-żewġ gruppi (13.3 ġimghat u 12.3 ġimghat rispettivament). Sopravivenzi medjani għaž-żewġ gruppi kienu 25.0 u 24.7 ġimghat rispettivament. Il-proporzjon ta' periklu għas-sopravivenza ta' topotecan li jingħata fil-vina meta mqabbel ma' CAV kien 1.04 (95 % CI 0.78 -1.40).

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

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

Karċinoma taċ-Ċerviċi

Fi prova klinika *randomised* u kumparattiva tal-fazi III immexxija mill-Grupp Ġinekologiku tal-Onkologija (GOG 0179), topotecan flimkien ma' cisplatin (n=147) ġie mqabbel ma' cisplatin wahdu (n=146) ghat-trattament ta' karċinoma taċ-ċerviċi, persistenti, li reġgħet feġġet jew fl-istat IVB, ikkonfermata istologikament fejn trattament kurattiv b'kirurġija u/jew radjazzjoni ma kienx ikkunsidrat xieraq. Topotecan flimkien ma' cisplatin kellu benefiċċju fis-sopravivenza totali li kien statistikament sinifikanti meta mqabbel ma' monoterapija b'cisplatin wara agġustament għall-analiżi interim (Log-rank p=0.033).

Tabella 2. Riżultati tal-istudju 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
Sopravivenza (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
Sopravivenza (xhur)	(n= 46)	(n = 44)
Medjan (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		
	Cisplatin	Topotecan/Cisplatin
Sopravivenza (xhur)	(n= 72)	(n = 69)
Medjan (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 ġurnata wara kemoradjuterapija b'cisplatin, il-medjan ta' sopravivenza meta topotecan ingħata flimkien ma' cisplatin kien ta' 4.6 xhur (95 % C.I.:2.6, 6.1) versu 4.5 xhur (95 % C.I.:2.9, 9.6) għal cisplatin bi proporzjon ta' periklu ta' 1.15 (0.59, 2.23). F'dawk (n=102) b'rikorrenza wara 180 ġurnata, is-sopravivenza medjana meta topotecan ingħata 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) għal cisplatin bi proporzjoni ta' periklu ta' 0.75 (0.49, 1.16).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Fi prova open-label li kienet tinvolvi t-tfal (n=108, varjazzoni fl-età: trabi sa 16-il sena) b'tumuri li reġġu feġġew jew kienu solidi progressivi, topotecan inbeda f'doża ta' 2.0 mg/m² mogħtija bħala infużjoni ta' 30 minuta għal hamest ijiem ripetuta kull tliet ġimgħat sa sena skont ir-rispons għat-terapija. It-tipi ta' tumuri kienu jinkludu Sarkoma ta' Erwing/ tumur newroektodermali primittiv, newroblastoma, osteoblastoma, u rabdomijosarkoma. Attività kontra t-tumur intweriet primarjament f'pazjenti b'newroblastoma. Tossiċitajiet ta' topotecan f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattivi kienu jixbħu lill dak li s-soltu jidher fl-adulti. F'dan l-istudju, sitta u erbgħin (43 %) pazjent irċievew G-CSF fuq medda ta' 192 (42.1 %) kors; hamsa u sittin (60 %) rċievew transfużjonijiet ta' Celluli Homor tad-Demm Ippakkjati u hamsin (46 %) irċievew plejtlits fuq medda ta' 139 u 159 kors (30.5 u 34.9 %) rispettivament. Ibbazata fuq it-tossiċità ta' majelosuppressjoni li tillimita d-doża, id-doża massima tollerata (MTD) kienet stabbilita bħala 2.0 mg/m²/ġurnata ma' G-CSF u 1.4 mg/m²/ġurnata mingħajr G-CSF fi studju farmakokinetiku f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi refrattarji (ara sezzjoni 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara li topotecan ingħata gol-vina f'doži ta' 0.5 sa 1.5 mg/m² bħala infużjoni ta' 30 minuta kuljum għal hamest ijiem, topotecan wera tnehhija għolja fil-plażma ta' 62 l/h (SD 22), li tikkorrispondi għal bejn wiehded u iehor 2/3 taċ-ċirkolazzjoni tad-demm fil-fwied. Topotecan kellu woll 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' hamest ijiem ta' dożaġġ. L-erja taħt il-kurva żdiedet bejn wiehded u iehor fi proporzjon maż-żjieda tad-doża. Hemm ftit li xejn akkumulazzjoni ta' topotecan wara doži ripetuti ta' kuljum ma' hemm l-ebda evidenza ta' bidla fil-PK wara hafna doži. Studji pre-klinikali juru li r-raġta ta' topotecan ma' proteini tal-plażma huwa baxx (35 %) u distribuzzjoni bejn ċelluli tad-demm u plażma kienet pjuttost omogeni.

L-eliminazzjoni ta' topotecan giet studjata biss parzjalment f'idnedmin. It-tnehhija ta' topotecan ssehhiet l-aktar permezz tal-idroliżi tal-lactone ring, jifforma r-ring-opened carboxylate.

Il-metabolizmu jispjega < 10 % tal-eliminazzjoni ta' topotecan. Sustanza iffurmata mill-metabolizmu ta' N-desmethyl, li ntweriet li kellha attività tixtiebah jew anqas minn dik tas-sustanza oriġinali f'assay ibbażat fiċ-ċellula, instabet fl-awrina, fil-plażma u fil-hmieġ. Il-medja ta' sustanza mill-metabolizmu:proporzjon AUC tas-sustanza oriġinali kien ta' anqas minn 10 % kemm għal topotecan kif ukoll għal topotecan lactone. Is-sustanza mill-metabolizmu ta' O-glucuronidation ta' topotecan u N-desmethyl topotecan ġew identifikati fl-awrina.

Il-ġbir totali ta' materjali għandhom x'jaqsmu mal-prodott mediċinali wara l-hames doži ta' topotecan li ingħataw darba kuljum kien ta' 71-76 % tad-doża amministrata fil-vina. Bejn wiehded u iehor 51 % tnehhija bħala topotecan totali u 3 % tnehhija bħala N-desmethyl topotecan fl-awrina. Eliminazzjoni fil-hmieġ ta' topotecan totali kienet ta' 18 % filwaqt li eliminazzjoni mal-hmieġ ta' N-desmethyl topotecan kienet ta' 1.7 %. Globalment is-sustanza mill-metabolizmu N-desmethyl ikkontribwixxiet għal medja ta' anqas minn 7 % (bejn 4-9 %) tat-total tal-materjali li għandhom x'jaqsmu mal-prodott mediċinali li nstabu fl-awrina u fil-hmieġ. 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 li jinsabu fil-fwied tal-bniedem urew li jiġu magħmula ammonti ż-żgħar ta' N-demethylated topotecan. *In vitro*, topotecan ma wriex inibizzjoni tal-enzemi P450 umani CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, jew CYP4A u l-anqas inibizzjoni tal-enzemi ċitosoliċi umani dihydropyrimidine jew xanthine oxidase.

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

It-tnehhija 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 żdiedet b'bejn wiehded u iehor 30 % iżda ma kienx hemm indikazzjoni ċara ta' xi tibdil fil-volum ta' distribuzzjoni. Tnehhija 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-tnehhija mill-plażma f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi (tnehhija 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-half-life żdiedet biss b'14 %. F'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliwi moderat, it-tnehhija mill-plażma għet imnaqqsqa għal 34 % tal-valur fil-pazjenti li kienu fi grupp ta' kontroll. Il-half-life medja żdiedet minn 1.9 sigħat għal 4.9 sigħat.

Fi studju ta' popolazzjoni, kien hemm numru ta' fatturi li jinkludu età, piż u axxite li ma' felhomx effett sinifikanti fuq il-tnehhija totali ta' topotecan (fil-forma attiva u inattiva).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' topotecan mogħti bħala infużjoni ta' 30 minuta għal hamnest 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 sentejn sa 12-il sena, n=18), adoloxxenti (età minn 12 sa 16-il sena, n=9), u adulti ż-żgħar (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 ż-żgħar (n=3) b'lewkimja. F'dawn l-istudji, ma' kienu jidhru l-ebda differenzi fil-farmakokinetika ta' topotecan fost il-pazjenti tfal, adoloxxenti u adulti ż-żgħar b'tumuri solidi jew lewkimja. L-età t-tagħrif huwa limitat wisq biex tasal għall-konkluzjonijiet definiti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kiniku dwar is-sigurtà tal-medicina

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

F'studji dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità tal-firien nisa jew irġiel; madankollhe, fil-nisa ġew osservati *super-ovulation* u żjieda żgħira f'telf tal-fetu qabel ma jehel mal-hajt tal-ġenit.

Il-potenzjal kardiogeniku ta' topotecan ma ġiex studjat.

6. TAGħRIF FARMARĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Hydrochloric acid (E507) (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali ohra hliel daww imsemmija fis-sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fjal qabel ma jinfetah
3 snin.

Fjal wara li jinfetah għall-ewwel darba

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt li l-prodott ikun qiegħed jintuża intweriet għal 14-il ġurnata f'temperatura ta' bejn 1-20°C - 25°C meta jinħażen fil-kartuna ta' barra biex jiġi protett mid-dawl. Minn perspettiva mikrobijoloġika, ladarba jkun infetah, il-prodott jista' jinħażen għal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura ta' 20°C - 25°C. It-tulijiet ta' żmien u l-kundizzjonijiet l-oħra waqt li l-prodott ikun qiegħed jintuża huma r-responsabbiltà tal-utent.

Soluzzjoni dilwita

Minn perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, it-tulijiet ta' żmien ta' hażna waqt li tkun qiegħda tintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C - 25°C u kundizzjonijiet ta' dawl ambjentali.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna tal-prodott mediċinali li jkun infetah u ġie dilwit, ara sezzjoni 6.3.

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

Konċentrat ta' 5 ml li jiġi ġo fjal tal-ħġieg ċar tat-tip 1, f'flessjoni ma' tapp griż tal-gomma butyl u sigill tal-aluminium b'tapp tal-plastik tal-polypropylene li jinfetah b'daqqa ta' saba', u b'kullar ċirkolari tal-fjal ta' kulur isfar.

Kull pakkett fih fjala waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet ġenerali

Iridu jiġu adottati l-proċeduri normali għal maniġġar u rimi ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer, speċifikament:

- Il-haddiema jridu jiġu mgħallma kif jippreparaw il-prodott mediċinali.
- Haddiema nisa li jkunu tqal m'għandhomx imissu dan il-prodott mediċinali.
- Il-haddiema jridu qed jippreparaw dan il-prodott mediċinali għandhom jilbsu ilbies protettivi li jinkludu ilbies ta' maskra, nuċċali biex iħares l-ghajnejn u ingwanti.
- L-affarijiet kollha li ntuzaw għall-ghoti tal-mediċina jew it-tindif ta' wara (u dawn jinkludu l-ingwanti) għandhom jitpoġġew f'boroż speċjali li wara jiġu mahruqa b'temperaturi għolja. Sfar, likwidu jista' jiġi mormi u għandu jintefa' hafna ilma fuqu.
- Jekk aċċidentalment il-mediċina tmiss mal-ġilda jew mal-ghajnejn għandu jintuża hafna ilma biex titnaddaf il-ġilda jew l-ghajnejn.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Il-konċentrazzjoni għandha tiġi nnotata jew inkella tista' ssehh doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.

Il-konċentrat Topotecan Eagle huwa ta' kulur isfar ċar fl-orangjo u fih 3 mg/ml ta' topotecan, li huwa konċentrazzjoni oġġa minn dik li tinstab fi prodotti oħra ta' topotecan għall-infuzjoni ġo vina.

L-utent huwa mitlub jirrapporta kwalunkwe żball fil-medikazzjoni.

It-tabelli ta' dożagġ li ġejjin għandhom jintużaw bħala referenza:

Istruzzjonijiet għat-Thejjija għall-Ghoti Ġo Vina għal Kanċer taċ-Ċelloli ż-Żgħar tal-Pulmun

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Għad-doża rakkomandata '1.5 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '1.25 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '1.0 mg/m ² '	
	Volum ta' soluzzjoni mehtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieġ (ml)	Doża totali (mg)
1	0.50	1.50	0.42	1.26	0.33	0.99
1.1	0.55	1.65	0.46	1.38	0.37	1.11
1.2	0.60	1.80	0.50	1.50	0.40	1.20
1.3	0.65	1.95	0.54	1.62	0.43	1.29
1.4	0.70	2.10	0.58	1.74	0.47	1.41
1.5	0.75	2.25	0.63	1.89	0.50	1.50
1.6	0.80	2.40	0.67	2.01	0.53	1.59
1.7	0.85	2.55	0.71	2.13	0.57	1.71
1.8	0.90	2.70	0.75	2.25	0.60	1.80
1.9	0.95	2.85	0.79	2.37	0.63	1.89
2	1.00	3.00	0.83	2.49	0.67	2.01
2.1	1.05	3.15	0.88	2.64	0.70	2.10
2.2	1.10	3.30	0.92	2.76	0.73	2.19
2.3	1.15	3.45	0.96	2.88	0.77	2.31
2.4	1.20	3.60	1.00	3.00	0.80	2.40
2.5	1.25	3.75	1.04	3.12	0.83	2.49

Istruzzjonijiet għat-Tejjija għall-Għoti Ġo Vina għal Kanċer taċ-Ċerviċi

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Għad-doża rakkomandata '0.75 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '0.60 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '0.45 mg/m ² '	
	Volum ta' soluzzjoni mehtieg (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieg (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieg (ml)	Doża totali (mg)
1	0.25	0.75	0.20	0.60	0.15	0.45
1.1	0.28	0.84	0.22	0.66	0.17	0.51
1.2	0.30	0.90	0.24	0.72	0.18	0.54
1.3	0.33	0.99	0.26	0.78	0.20	0.60
1.4	0.35	1.05	0.28	0.84	0.21	0.63
1.5	0.38	1.14	0.30	0.90	0.23	0.69
1.6	0.40	1.20	0.32	0.96	0.24	0.72
1.7	0.43	1.29	0.34	1.02	0.26	0.78
1.8	0.45	1.35	0.36	1.08	0.27	0.81
1.9	0.48	1.44	0.38	1.14	0.29	0.87
2	0.50	1.50	0.40	1.20	0.30	0.90
2.1	0.53	1.59	0.42	1.26	0.32	0.96
2.2	0.55	1.65	0.44	1.32	0.33	0.99
2.3	0.58	1.74	0.46	1.38	0.35	1.05
2.4	0.60	1.80	0.48	1.44	0.36	1.08
2.5	0.63	1.89	0.50	1.50	0.38	1.14

Hemm il-htieġa li Topotecan Eagle jiġi dilwit ulterjorment b'jew klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9 % w/v) soluzzjoni għal injezzjoni jew bi glukosju 50 mg/ml (5 % w/v) soluzzjoni għal injezzjoni sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni finali ta' topotecan ta' bejn il-25 µg/ml u l-50 µg/ml fis-soluzzjoni għall-infużjoni għall-pazjent. Il-dilwizzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi stretti (eż. bank LAF).

Rimi

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

7. INDENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ir-Renju Unit
Tel: +1 (201) 326-5324
Fax: +1 (201) 391-2430

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 22/12/2011

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX II

- A. **DETENTUR(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA
RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. **KUNDUZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U
L-UŻU**
- C. **KUNDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FID-SUQ**

A. DETENTUR(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Ir-Renju Unit

B. KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiki tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KUNDIZZJONIJIET OHRA U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sistema ta' Farmakovigilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza, inkluża f'Modulu 1.8.1 għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (kann fis-seħh u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott ikun fuq is-suq.

Sistema tal-immaniġġar tar-riskju

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jwettaq l-attivitajiet ta' farmakovigilanza kif inhu deskritt fil-Pjan ta' Farmakovigilanza, kif inhu deċiż fis-Sistema tal-Immaniġġar tar-Riskju(RMP) inkluż f' Modulu 1.8.2 tal- awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u aġġornamenti sussegwenti tas-Sistema tal-Immaniġġar tar-Riskju kif deċiż mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Kif imsemmi fil-linji gwida tal-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu Uman fuq is-Sistemi tal-Immaniġġar tar-Riskju, kull aġġornament fis-Sistema tal-Immaniġġar tar-Riskju jrid jiġi pprezentat mar-Rapport Perjodiku ta' Aġġornament dwar Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk kull aġġornament fis-Sistema tal-Immaniġġar tar-Riskju jrid jiġi pprezentat:

1. Meta tasal informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet tas-Sigurtà, fuq is-Sistema ta' Farmakovigilanza jew fuq l-attivitajiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju;
2. Fiż-żmien 60 jum ta' meta għandu jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju);
3. Meta l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini titlob din l-informazzjoni.

PSUR

Sakemm ma jiġix miftiehem b'mod iehor mis-CHMP iċ-ċiklu tal-PSUR għall-prodott mediċinali għandu jsegwi iċ-ċiklu ta' kull sitt xhur.

• KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Qabel il-prodott jitqiegħed fis-suq f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiftiehem fuq il-kontenut u l-format ta' Komunikazzjoni ta' Informazzjoni dwar is-Sigurtà mal-awtoritajiet nazzjonali kompetenti, inkluż il-htieġa u ż-żmien ta' kwalunkwe segwitu ta' Komunikazzjoni ta' Informazzjoni dwar is-Sigurtà, kif ukoll il-lista ta' distribuzzjoni ta' informazzjoni bhal din.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-suq (MAH) ghandu jiżgura li, meta l-prodott jitqiegħed fis-suq, il-Professjonisti kollha tal-Kura tas-Saħħa li huma mistennija li jużaw u/jew jippreskrivu Topotecan Eagle jiġu pprovduti b'Komunikazzjoni ta' Informazzjoni dwar is-Sigurtà.

Il-Komunikazzjoni ta' Informazzjoni dwar is-Sigurtà għandha jkun fiha dawn li ġejjin:

- Ir-riskju ta' żball fil-medikazzjoni minhabba l-konċentrazzjoni aktar għolja mill-konċentrazzjoni tad-dilwizzjoni tal-originatur, b'konsegwenzi li potenzjalment huma ta' periklu għall-hajja.
- Referenza għall-kullar tal-fjala biex wiehed jiftakar b' din id-differenza u l-istruzzjoni li dan ma għandu jitneħħa fl-ebda hin.
- L-effetti antiċipati ta' doża eċċessiva (eż. it-trażzin tal-mudullun).
- Inkoraġġiment biex jiġu rrapportati żbalji attwali fil-medikazzjoni u ta' kwalunkwe avveniment ta' sigurtà li jistgħu jkunu konsegwenza ta' żball fil-medikazzjoni.
- Formola biex tirrapporta l-iżbalji fil-medikazzjoni.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGĦIR

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA Fjala 1mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

ml wiehed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 3 mg topotecan (bħala hydrochloride).
Kull fjala fiha 3 mg topotecan (bħala hydrochloride) f'konċentrat ta' 1 ml.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Hydrochloric acid (E507)
Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Fjala wahda

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal ġol-vini. Għandu jgħidwit qabel ma jintuża.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA' JINTLANAQX U MA' JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma' jintlanaqx u ma' jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

OTOTOSSIKU

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

Innota l-konċentrazzjoni jew inkella tista' ssehh doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

Aqra l-fuljett għall-perjodu ta' shelf life tal-prodott dilwit.

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Żomm il-fjala fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ir-Renju Unit.

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

EU/1/11/744/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma' jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

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

FJALA ta' 1 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN JINGHATA

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Topotecan
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għandu jiġi dilwit qabel l-użu.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

Innota l-konċentrazzjoni jew inkella tista' ssehh doża aċċidentali ta' periklu għall-hajja.



Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA fjala b'diversi doži ta' 5 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
topotecan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

ml wiehed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 3 mg topotecan (bħala hydrochloride).
Kull fjala fiha 15 mg topotecan (bħala hydrochloride) f'konċentrat ta' 5 ml.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Hydrochloric acid (E507)
Ilma għall-Injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
(3mg/ml)
Fjala wahda

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal gol-vini. Għandu jiġi użat qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma' jintlaħaqx u ma' jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

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

Innota l-konċentrazzjoni jew inkella tista' ssehh doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

Fjala b'bosta dozi: ladarba tkun infethet, ahzen ghal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura ta' bejn 20°C-25°C.

Infetah fi: JJ/XX/SS

Aqra l-fuljett għall-perjodu ta' shelf life tal-prodott dilwit.

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

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

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEW HEMM BŻONN

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

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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Ir-Renju Unit.

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

EU/1/11/744/002

13. NUMRU TAL-LOT

Lott

14. KNASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET 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 ta' 5 ml

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN JINGHATA

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Topotecan
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għandu jigi dilwit qabel l-użu
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA META JISKADI

JIS

Fjala b'bosta dozi: ladarba tkun infethet, ahžen għal massimu ta' 15-il gurnata f'temperatura ta' bejn 20°C-25°C.
Infetah fi: JJ/XX/SS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

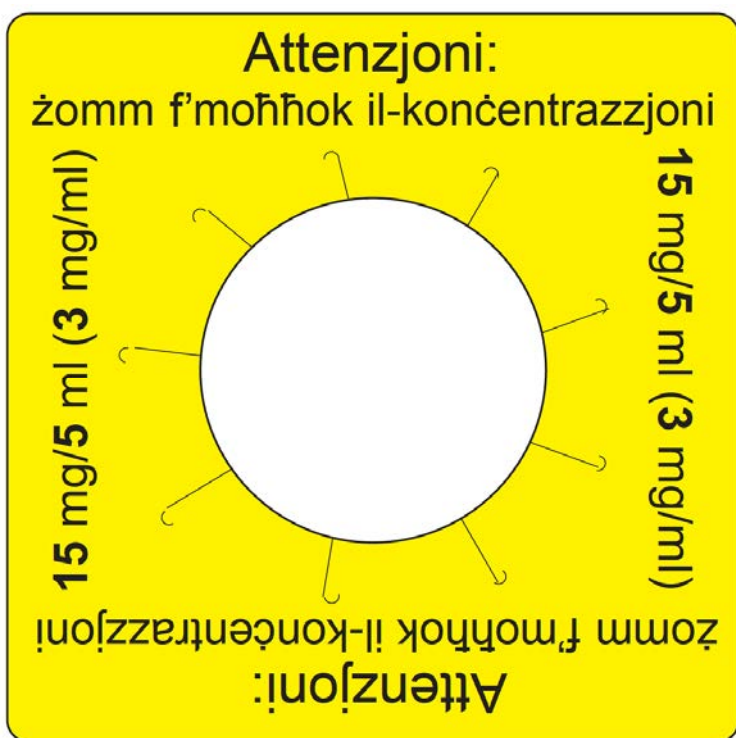
5. IL-KONTENUT SKONT IL-PILZ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 mg
3 mg/ml

6. OHRAJJ

Ċitotossiku

Innota l-konċentrazzjoni jew inkella tista' ssehh doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.



Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-UTENT

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni topotecan

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li
- mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

F'dan il-fuljett:

- **X'inhum Topotecan Eagle u għalxiex jintuża**
- **Qabel ma tingħata Topotecan Eagle**
- **Kif għandek tuża Topotecan Eagle**
- **Effetti sekondarji li jista' jkollu**
- **Kif taħżen Topotecan Eagle**
- **Aktar tagħrif**

1. X'INHU TOPOTECAN U Għalxiex jintuża

Topotecan Eagle jintuża biex jikkura:

- kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun li reġa' tfaċċa mill-ġdid wara l-kimoterapija
- kanċer taċ-ċerviċi avanzat meta trattament kirurġiku jew radjoterapija mhumiex possibbli. F'dan il-każ, jintuża ma' mediċina oħra jisimha *cisplatin*.

2. QABEL MA TIEHU TOPOTECAN EAGLE

M'għandekx tirċievi Topotecan Eagle:

jekk inti allergiku/a (*testi minn sensitività eċċessiva*) għal topotecan jew sustanzi oħra ta' din il-mediċina elementar fis-Sezzjoni 6.

jekk inti qed tredda, għandek tiegħaf tredda, qabel ma tibda l-kura b'Topotecan Eagle jekk l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek huwa baxx wisq. It-tabib tiegħek sejjer jiċċekkja dan.

Tużax Topotecan Eagle jekk xi wieħed minn dawn ta' hawn fuq japplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża din il-mediċina.

Oqgħod attent hafna b'Topotecan Eagle:

Iċċekkja mat-tabib jew mal-infermier tiegħek qabel ma tuża l-mediċina tiegħek:

- jekk għandek xi problema fil-kliewi. Jista' jkun hemm il-htieġa li d-doża tiegħek ta' Topotecan Eagle tiġi aġġustata.
Din il-mediċina mhijiex rakkomandata jekk għandek problemi serji fil-kliewi;
- jekk għandek problemi fil-fwied. Jista' jkun hemm il-htieġa li d-doża tiegħek ta' Topotecan Eagle tiġi aġġustata.
Din il-mediċina mhijiex rakkomandata jekk għandek problemi serji fil-fwied;
- jekk għandek problemi fil-pulmun, jew jekk kellek problemi fil-pulmun qabel minhabba l-użu ta' mediċini oħra jew minhabba radjazzjoni. Dan għaliex hemm il-probabbiltà li jkollok problemi serji fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun) meta tuża Topotecan Eagle;
- jekk għandek tbengil jew fsada mhux normali;
- jekk qieghed thossok ma tiflahx hafna.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' hawn fuq japplika ghalik (jew m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek qabel ma tuża Topotecan Eagle.

Meta tuża mediċini oħra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek jekk qieghed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, inkluz mediċini oħra li inti ksibt mingħajr riċetta u mediċini magħmula mill-ħxejjex. Dan għaliex Topotecan Eagle jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem Topotecan Eagle.

Tqala u treddigh

- Topotecan Eagle ma għandux jintuża waqt it-tqala, sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar. Jekk inti tqila jew tahseb li int tqila, għid lit-tabib tieghek minnufih.
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni sabiex ma jinqabdux tqal waqt il-kura.
- Irgiel li qegħdin jiehdu Topotecan Eagle li jixtiequ jsiru missier għandhom jistaqsu lit-tabib tagħhom għal parir dwar l-ippjanar tal-familja.
- Treddax waqt li qieghda tuża Topotecan Eagle.

Sewqan u thaddim ta' magni

Topotecan Eagle jista' jġieghlek thossok għajjen jew debboli. Jekk dan is-simbolu, issuqx jew thaddimx għodda jew magni.

3. KIF GHANDEK TUŻA TOPOTECAN EAGLE

Id-doża li sejjer tinghata

Id-doża tieghek ta' Topotecan Eagle sejra tiddependi fuq:

- il-marda li qieghda tiġi kkurata
- id-daqs tal-ġisem tieghek (mkejje f' 'metru kwadri' jew 'm²')
- ir-riżultati ta' testijiet tad-demem qabel u waqt il-kura
- kemm ġismek jirrispondi sew għall-mediċina

Kanċer taċ-ċelloli żgħar tal-pulmuni

- Id-doża tas-soltu hija ta' 1.5 mg tal-mediċina għal kull metru kwadru tal-ġisem tieghek.
- Tinghata darba kuljum għal 5 ijiem.
- Normalment dan iċ-ċiklu ta' kura jiġi ripetut kull 3 ġimgħat.

Kanċer taċ-ċerviċi

- Id-doża tas-soltu hija ta' 0.75 mg tal-mediċina għal kull metru kwadru tal-ġisem tieghek.
- Tinghata darba kuljum għal 3 ijiem.
- Normalment dan iċ-ċiklu ta' kura jiġi ripetut kull 3 ġimgħat.

Fil-każ ta' kanċer taċ-ċerviċi Topotecan Eagle sejjer jintuża ma' mediċina oħra msejha cisplatin. Għal aktar informazzjoni dwar cisplatin, jekk jogħġbok aqra l-Fuljett ta' Tagħrif tiegħu.

L-esperjenza tal-użu ta' Topotecan Eagle fit-tfal hija limitata. Dan ifisser li l-kura mhijiex rakkomandata.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tieghek.

Kif jiġi ppreparat Topotecan Eagle

Topotecan Eagle jiġi fornut bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrazzjoni ta' topotecan hija oghla (3 mg/ml) minn ta' prodotti oħra ta' topotecan. Il-konċentrat għandu jiġi dilwit qabel ma jinghata.

Kif jinghata Topotecan Eagle

Normalment Topotecan Eagle jinghata minn tabib jew infermier:

- bhala dripp (infużjoni) għal madwar nofs siegħa
- generalment go driegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Topotecan Eagle jista' jikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Il-probabbiltà li dawn l-effetti sekondarji jsehhu, huwa kif ġej:

- komuni hafna jaffetwaw lil aktar minn utent 1 minn kull 10
- komuni jaffetwaw minn utent 1 sa 10 utenti minn kull 100
- mhux komuni jaffetwaw minn utent 1 sa 10 utenti minn kull 1,000
- rari jaffetwaw minn utent 1 sa 10 utenti minn kull 10,000
- rari hafna jaffetwaw anqas minn utent 1 minn kull 10,000
- mhux magħrufil-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnotta xi effetti sekondarji serji minn dawn li ġejjin. Jista' jkollok bżonn kura medika urgenti:

- **Infezzjonijiet** (komuni hafna) – minhabba li Topotecan Eagle jista' jnaqqaslek il-kapaċità tiegħek li tiġġieled l-infezzjonijiet.

Is-sinjali jinkludu:

- deni
- deterjorament f'daqqa tas-saħħa ġenerali tiegħek
- uġiġħ fil-ġriżmejn jew sensazzjoni ta' hruq meta tgħaddi l-ilma
- uġiġħ sever fl-istonku, deni u possibbilment dijarea (rarament bid-demm fiha) – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-musraha (kolite newtropa).

- **Infjammazzjoni tal-pulmun** (rari) u sinjali bhal:

- diffikulta biex tiehu n-nifs
- sogħla
- deni.

Għandek probabbiltà akbar li jgħoduk problemi severi fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun) jekk diġà għandek problemi fil-pulmun jew kellek problemi fil-pulmun minhabba medicina ohra jew minhabba radjazzjoni.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Komuni hafna

- thossok generalment dgħajjef u għajjien. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tnaqqis fin-numru ta' ċelloli homor tad-demm tiegħek (anemija). F'xi każijiet tista' teħtieġ trasfużjoni tad-demm
- tbenġil jew fsada mhux tas-soltu, xi drabi severi. Dan huwa kkawżat minn tnaqqis fin-numru ta' ċelloli li jgħaqqdu d-demm (plejtlits).
- għadd abnormalment baxx ta' ċelloli bojod tad-demm (newtropa) li jista' jkun akkumpanjat minn deni u sinjali ta' infezzjoni (newtropa bid-deni)
- tnaqqis fil-piż u telf ta' aptit, thossok għajjien jew dgħajjef
- thossok jew tkun ma tiflahx, dijarea, uġiġħ fl-istonku, stitikezza
- infjammazzjoni u ulċeri fil-halq, fil-ġriżmejn, fl-ilsien jew fil-hanek (mukożite)
- temperatura għolja tal-ġisem (deni)
- infezzjonijiet
- telf ta' xagħar.

Komuni

- reazzjonijiet allergiċi ħfief (inkluż raxx)
- ġilda safra (suffejra) ikkawżata minn problemi fil-fwied
- ħakk (prurite)
- infezzjoni severa (sepsis)
- tħossok ma tiflaħx (telqa).

Rari

- reazzjonijiet allergiċi severi (anafilattiċi) li jikkawżaw nefha tax-xuftejn, tal-wieċ jew tal-ghonq li jwasslu għal diffikulta serja biex tiehu n-nifs, raxx jew urtikarja tal-ġilda, xokk anafilattiku (tnaqqis sever fil-pressure tad-dem, issir pallidu, aġitazzjoni, polz dgħajef, konnoxxenza mnaqqsa)
- nefha f'daqqa tal-ġilda u tal-mukoża (eż. il-ġriżmejn jew l-ilsien) ikkawżata minn żieda fil-fluwidu (angjoedema)
- raxx bil-ħakk (jew urtikarja).

Rari ħafna

- Uġigh ħafif u infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni minhabba l-amminisstrazzjoni aċċidentali tal-prodott mediċinali fit-tessut tal-madwar (ekstravażjoni) eż. minhabba tnixxija.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmija f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ifernier tiegħek.

Jekk qed tirċievi kura għall-kanċer taċ-ċerviċi, jista' jkollokkejta sekondarji mill-mediċina l-oħra (cisplatin) li ser tinghata flimkien ma' Topotecan Eagle.

5. KIF TAĦŻEN TOPOTECAN EAGLE

Żomm il-prodott fejn ma jintlaħaqx u ma jidherx mit-tfal.

Tużax Topotecan Eagle wara d-data ta' skadenza li hemm fuq il-kartuna u fuq il-fjala wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 35°C.

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

Soluzzjoni dilwita

Minn perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjament. Jekk ma tintużax immedjament, it-tul ta' żmien ta' hażna waqt li tkun qiegħda tintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C - 25°C u kundizzjonijiet ta' dawl ambjentali.

Tużax Topotecan Eagle jekk tinnota xi frak viżibbli jew jekk is-soluzzjoni mhijiex ċara.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. It-tabib tiegħek għandu jarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Topotecan Eagle

- Is-sustanza attiva hija topotecan.
- ml wieħed ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 3 mg topotecan (bħala hydrochloride).

- Kull fjala ta' doża waħda ta' 1 ml fiha 3 mg ta' topotecan.
- Is-sustanzi l-oħra huma: hydrochloric acid (E507) (għall-aġġustament tal-pH) u ilma għall-injezzjonijiet.

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

- Topotecan Eagle huwa likwidu ċar ta' kulur isfar fl-orangjo fi fjala tal-ħgieġ ċar b'tapp tal-gomma butyl, b'sigill tal-aluminju u tapp blu li jinfetħa b'daqqa ta' saba' u b'kullar ċirkolari mal-fjala ta' kulur isfar.
- Topotecan Eagle jiġi fornut f'pakketti li fihom fjala waħda.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ir-Renju Unit.

Manifattur:

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

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f':

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

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti mediċi jew tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet dwar kif għandek tiddilwixxi, taħżen u tarmi Topotecan Eagle

Prekawzjonijiet generali

Il-koncentrazzjoni ta' topotecan f'Topotecan Eagle hija differenti minn ta' prodotti oħra ta' topotecan u għandha tinghata attenzjoni biex jiġi żgurat li ssir dilwizzjoni adatta sabiex tintlaħaq id-doża maħsuba, li għandha tiġi ċekkjata qabel ma tinghata lill-pazjent.

Għandhom jiġu adottati l-proċeduri normali għal maniġġar u rimi ta' prodotti mediċinali ta' kontra t-tumuri:

- o Il-haddiema jridu jiġu mħarrġa kif jippreparaw il-prodott mediċinali.
- o Haddiema nisa li jkunu tqal m'għandhomx jithallew jahdmu b'dan il-prodott il-mediċinali.
- o Il-haddiema li jkunu qed jippreparaw dan il-prodott mediċinali għandhom jilbsu ilbies protettiv li jinkludi l-ilbies ta' maskra, nuċċali biex iħares il-ghajnejn u ngwanti.
- o L-affarijiet kollha li ntużaw għall-ġoti tal-mediċina jew għal-indif ta' wara, u dawn jinkludu l-ingwant, għandhom jitpoġġew f'borġ speċjali li wara jiġu mahruqa b'temperaturi għolja.
- o Skart likwidu jista' jiġi mormi u għandu jintefa ħafna minn fuqu.
- o Kuntatt aċċidentali mal-ġilda jew mal-ghajnejn għandu jiġi trattat immedjatament b'ammonti kbar ta' ilma.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Il-koncentrazzjoni għandha tiġi nnotata jew inkella tistax tsejtni doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.

Il-koncentrat Topotecan Eagle huwa ta' kulur isfar ċar fl-orangjo u fih 3 mg/ml ta' topotecan, li huwa konċentrazzjoni oghla minn dik li tinstab f'prodotti oħra ta' topotecan għall-infuzjoni go vina.

L-utent huwa mitlub jirrapporta kwiżunġi u zball fil-medikazzjoni.

It-tabelli ta' dożaġ li ġejjin għandhom jintużaw bħala referenza:

Istruzzjonijiet ghat-Thejjija għall-Ghoti Ġo Vina għal Kanċer taċ-Ċelloli ż-Żgħar tal-Pulmun

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Għad-doża rakkomandata '1.5 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '1.25 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '1.0 mg/m ² '	
	Volum ta' soluzzjoni mehtieg (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieg (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieg (ml)	Doża totali (mg)
1	0.50	1.50	0.42	1.26	0.33	0.99
1.1	0.55	1.65	0.46	1.38	0.37	1.11
1.2	0.60	1.80	0.50	1.50	0.40	1.20
1.3	0.65	1.95	0.54	1.62	0.43	1.29
1.4	0.70	2.10	0.58	1.74	0.47	1.41
1.5	0.75	2.25	0.63	1.89	0.50	1.50
1.6	0.80	2.40	0.67	2.01	0.53	1.59
1.7	0.85	2.55	0.71	2.13	0.57	1.71
1.8	0.90	2.70	0.75	2.25	0.60	1.80
1.9	0.95	2.85	0.79	2.37	0.63	1.89
2	1.00	3.00	0.83	2.49	0.67	2.01
2.1	1.05	3.15	0.88	2.64	0.70	2.10
2.2	1.10	3.30	0.92	2.76	0.73	2.19
2.3	1.15	3.45	0.96	2.88	0.77	2.31
2.4	1.20	3.60	1.00	3.00	0.80	2.40
2.5	1.25	3.75	1.04	3.12	0.83	2.49

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzat

Istruzzjonijiet għat-Thejjija għall-Għoti Ġo Vina għal Kanċer taċ-Ċerviċi

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Għad-doża rakkomandata '0.75 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '0.60 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '0.45 mg/m ² '	
	Volum ta' soluzzjoni meħtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni meħtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni meħtieġ (ml)	Doża totali (mg)
1	0.25	0.75	0.20	0.60	0.15	0.45
1.1	0.28	0.84	0.22	0.66	0.17	0.51
1.2	0.30	0.90	0.24	0.72	0.18	0.54
1.3	0.33	0.99	0.26	0.78	0.20	0.60
1.4	0.35	1.05	0.28	0.84	0.21	0.63
1.5	0.38	1.14	0.30	0.90	0.23	0.69
1.6	0.40	1.20	0.32	0.96	0.24	0.72
1.7	0.43	1.29	0.34	1.02	0.26	0.78
1.8	0.45	1.35	0.36	1.08	0.27	0.81
1.9	0.48	1.44	0.38	1.14	0.29	0.87
2	0.50	1.50	0.40	1.20	0.30	0.90
2.1	0.53	1.59	0.42	1.26	0.32	0.96
2.2	0.55	1.65	0.44	1.32	0.33	0.99
2.3	0.58	1.74	0.46	1.38	0.35	1.05
2.4	0.60	1.80	0.48	1.44	0.36	1.08
2.5	0.63	1.89	0.50	1.50	0.38	1.14

Hemm il-htieġa li Topotecan Eagle jiġi ddilwit ulterjorment jew b' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 % w/v) soluzzjoni għal injezzjoni jew bi glukosju 50 mg/ml (5 % w/v) soluzzjoni għal injezzjoni sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni finali ta' topotecan ta' bejn il-25 µg/ml u l-50 µg/ml fis-soluzzjoni għall-infużjoni għall-pazjenti li dilwizzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi stretti (eż. bank LAF).

Soluzzjoni dilwita

Minn perspettiva mikrobijologika, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, it-tu ta' żmien ta' hażna waqt li tkun qiegħda tintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' temperatura ta' 20°C - 25°C u kundizzjonijiet ta' dawl ambjentali.

Rim

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml huwa għall-użu ta' darba biss. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN JAGHMEL UŻU MINNU

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni topotecan

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li
- mhumie x imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

F'dan il-fuljett:

- X'inhu Topotecan Eagle u għalxiex jintuża
- Qabel ma tingħata Topotecan Eagle
- Kif għandek tuża Topotecan Eagle
- Effetti sekondarji li jista' jkollu
- Kif tahžen Topotecan Eagle
- Aktar tagħrif

1. X'INHU TOPOTECAN EAGLE U GHALXIEX JINTUŻA

Topotecan Eagle jintuża biex jikkura:

- kanċer taċ-ċelluli ż-żgħar tal-pulmun li reġa' traċċa mill-ġdid wara l-kimoterapija
- kanċer taċ-ċervieċi avanzat meta trattamenti kirurġiku jew radjoterapija mhumie x possibbli. F'dan il-każ, jintuża ma' mediċina ohra jismha *cisplatin*.

2. QABEL MA TIEHU TOPOTECAN EAGLE

M'għandekx tirċievi Topotecan Eagle:

jekk inti allergiku (għali minn *sensittività eċċessiva*) għal topotecan jew sustanzi ohra ta' din il-mediċina jinkludi fis-Sezzjoni 6.

jekk inti qed ttejjda'. Għandek tieqaf tredda' qabel ma tibda l-kura b'Topotecan Eagle jekk l-għadd taċ-ċelluli tad-demm tiegħek huwa baxx wisq. It-tabib tiegħek sejjer jiċċekkja dan.

Oqghodatten l-hafna b'Topotecan Eagle

Iċċekkja mat-tabib jew mal-infermier tiegħek qabel ma tuża l-mediċina tiegħek:

- jekk għandek xi problemi fil-kliewi. Jista' jkun hemm il-htieġa li d-doża tiegħek ta' Topotecan Eagle tiġi aġġustata.
Din il-mediċina mhijiex rakkomandata jekk għandek problemi serji fil-kliewi;
- jekk għandek problemi fil-fwied. Jista' jkun hemm il-htieġa li d-doża tiegħek ta' Topotecan Eagle tiġi aġġustata.
Din il-mediċina mhijiex rakkomandata jekk għandek problemi serji fil-fwied;
- jekk għandek problemi fil-pulmun, jew jekk kellek problemi fil-pulmun qabel minhabba l-użu ta' mediċini ohra jew minhabba radjazzjoni. Dan għaliex hemm mil-probabbiltà li jkollok problemi serji fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun) meta tuża Topotecan Eagle;
- jekk għandek tbengil jew emorraġija mhux normali;
- jekk qieghed thossok ma tiflahx hafna.

Jekk xi wiehed minn dawn ta' hawn fuq japplika ghalik (jew m'intix ċert), kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek qabel ma tuża Topotecan Eagle.

Meta tuża mediċini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek jekk qieghed tiehu jew hađt dan l-aħħar xi mediċini ohra, inkluż mediċini ohra li inti ksibt mingħajr riċetta u mediċini magħmula mill-hxejjex. Dan għaliex Topotecan Eagle jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu xi mediċini ohra. Barra minn hekk xi mediċini ohra jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem Topotecan Eagle.

Tqala u treddigh

- Topotecan Eagle ma għandux jintuża waqt it-tqala, sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar. Jekk inti tqila jew tahseb li int tqila, għid lit-tabib tieghek minnufih.
- Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom juża kontraċezzjoni sabiex ma jinqabdux tqal waqt il-kura.
- Irgiel li qegħdin jiehdu Topotecan Eagle li jixtiequ jsiru missier għandhom jistaqsu lit-tabib tagħhom għal parir dwar l-ippjanar tal-familja.
- Treddax waqt li qieghda tuża Topotecan Eagle.

Sewqan u thaddim ta' magni

Topotecan Eagle jista' jġieghlek thossok għajjen/a jew debboli. Jekk dan iseħh, issuqx jew thaddimx għodda jew magni.

3. KIF GHANDEK TUŻA TOPOTECAN EAGLE

Id-doża li sejjer tinghata

Id-doża tieghek ta' Topotecan Eagle sejra tiddependi fuq:

- il-marda li qieghda tiġi kkurata
- id-daqs tal-ġisem tieghek (mkejjeł f' 'metri kwadri' jew 'm²')
- ir-riżultati ta' testijiet tad-demem qabel u waqt il-kura
- kemm ġismek jirrispondi sew għall-mediċina

Kanċer taċ-ċellooli żgħar tal-pulmun

- Id-doża tas-soltu hija ta' 1.5 mg tal-mediċina għal kull metru kwadru tal-ġisem tieghek.
- Tinghata darba kuljum għal 5 ijiem.
- Normalment dan iċ-ċiklu ta' kura jiġi ripetut kull 3 ġimgħat.

Kanċer taċ-ċerviċi

- Id-doża tas-soltu hija ta' 0.75 mg tal-mediċina għal kull metru kwadru tal-ġisem tieghek.
- Tinghata darba kuljum għal 3 ijiem.
- Normalment dan iċ-ċiklu ta' kura jiġi ripetut kull 3 ġimgħat.

Fil-każ ta' kanċer taċ-ċerviċi Topotecan Eagle sejjer jintuża ma' mediċina ohra msejha cisplatin. Għal aktar informazzjoni dwar cisplatin, jekk jogħġbok aqra l-Fuljett ta' Tagħrif tiegħu.

L-esperjenza tal-użu ta' Topotecan Eagle fit-tfal hija limitata. Dan ifisser li l-kura mhijiex rakkomandata.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tieghek.

Kif jiġi ppreparat Topotecan Eagle

Topotecan Eagle jiġi fornut bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrazzjoni ta' topotecan hija oghla (3 mg/ml) minn ta' prodotti ohra ta' topotecan. Il-konċentrat għandu jiġi dilwit qabel ma jinghata.

Kif jinghata Topotecan Eagle

Normalment Topotecan Eagle jinghata minn tabib jew infermier:

- bhala dripp (infużjoni) ghal madwar nofs siegħa
- generalment go driegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Topotecan Eagle jista' jikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Il-probabbiltà li dawn l-effetti sekondarji jsehhu, huwa kif ġej:

- komuni hafna jaffetwaw lil aktar minn utent 1 minn kull 10
- komuni jaffetwaw minn utent 1 sa 10 utenti minn kull 100
- mhux komuni jaffetwaw minn utent 1 sa 10 utenti minn kull 1,000
- rari jaffetwaw minn utent 1 sa 10 utenti minn kull 10,000
- rari hafna jaffetwaw anqas minn utent 1 minn kull 10,000
- mhux magħrufil-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnotta xi effetti sekondarji serji minn dawn li ġejjin. Jista' jkollok bżonn kura medika urgenti:

- **Infezzjonijiet** (komuni hafna) – minhabba li Topotecan Eagle jista' jnaqqaslek il-kapaċità tiegħek li tiġġieled l-infezzjonijiet.

Is-sinjali jinkludu:

- deni
- deterjorament f'daqqa tas-saħħa ġenerali tiegħek
- uġiġħ fil-ġriżmejn jew sensazzjoni ta' hruq meta tghaddi l-ilma
- uġiġħ sever fl-istonku, deni u possibbilment dijarea (rarament bid-demm fiha) – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-musraha (kolite newtropa).

- **Infjammazzjoni tal-pulmun** (rari) u sinjali bhal:

- diffikulta biex tiehu n-nifs
- sogħla
- deni.

Għandek probabbiltà akbar li jgħoduk problemi severi fil-pulmun (mard interstizjali tal-pulmun) jekk diġà għandek problemi fil-pulmun jew kellek problemi fil-pulmun minhabba medicina ohra jew minhabba radjazzjoni.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Komuni hafna

- thossok generalment dghajjef u għajjien. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tnaqqis fin-numru ta' ċelloli homor tad-demm tiegħek (anemija). F'xi każijiet tista' teħtieġ trasfużjoni tad-demm
- tbenġil jew fsada mhux tas-soltu, xi drabi severi. Dan huwa kkawżat minn tnaqqis fin-numru ta' ċelloli li jgħaqqdu d-demm (plejtlits).
- għadd abnormalment baxx ta' ċelloli bojod tad-demm (newtropa) li jista' jkun akkumpanjat minn deni u sinjali ta' infezzjoni (newtropa bid-deni)
- tnaqqis fil-piż u telf ta' aptit, thossok għajjien jew dghajjef
- thossok jew tkun ma tiflahx, dijarea, uġiġħ fl-istonku, stitikezza
- infjammazzjoni u ulċeri fil-halq, fil-ġriżmejn, fl-ilsien jew fil-hanek (mukożite)
- temperatura għolja tal-ġisem (deni)
- infezzjonijiet
- telf ta' xagħar.

Komuni

- reazzjonijiet allergiċi ħfief (inkluż raxx)
- ġilda safra (suffejra) ikkawżata minn problemi fil-fwied
- ħakk (prurite)
- infezzjoni severa (sepsis)
- tħossok ma tiflaħx (telqa).

Rari

- reazzjonijiet allergiċi severi (anafilattiċi) li jikkawżaw nefha tax-xuftejn, tal-wiċċ jew tal-ghonq li jwasslu għal diffikulta serja biex tiehu n-nifs, raxx jew urtikarja tal-ġilda, xokk anafilattiku (tnaqqis sever fil-pressure tad-dem, issir pallidu, agitazzjoni, polz dgħajef, konnoxxenza mnaqqsa)
- nefha f'daqqa tal-ġilda u tal-mukoża (eż. il-ġriżmejn jew l-ilsien) ikkawżata minn żieda fil-fluwidu (angjoedema)
- raxx bil-ħakk (jew urtikarja).

Rari ħafna

- Uġigh ħafif u infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni minhabba l-amminisstrazzjoni aċċidentali tal-prodott mediċinali fit-tessut tal-madwar (ekstravażjoni) eż. minhabba tnixxija.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmija f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-iferrmir tiegħek.

Jekk qed tirċievi kura għall-kanċer taċ-ċerviċi, jista' jkollok effetti sekondarji mill-mediċina l-oħra (cisplatin) li ser tingħata flimkien ma' Topotecan Eagle.

5. KIF TAĦŻEN TOPOTECAN EAGLE

Żomm il-prodott fejn ma jintlahaqx u ma jidherx mit-tfal.

Tużax Topotecan Eagle wara d-data ta' skadenza li hemm fuq il-kartuna u fuq il-fjala wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

Fjali wara li jinfethru għall-ewwel darba

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt li l-prodott ikun qiegħed jintuża intweriet għal 14-il ġurnata f'temperatura ta' bejn 1-20°C - 25°C meta jinħażen fil-kartuna ta' barra biex jiġi protett mid-dawl.

Minn perspettiva mikrobijoloġika, ladarba jkun infetħ, il-prodott jista' jinħażen għal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura ta' 20°C - 25°C. It-tulijiet ta' żmien u l-kundizzjonijiet l-oħra waqt li l-prodott ikun qiegħed jintuża huma r-responsabbiltà tal-utent.

Soluzzjoni dilwita

Minn perspettiva mikrobijoloġika, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, it-tulijiet ta' żmien ta' hażna waqt li tkun qiegħda tintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C - 25°C u kundizzjonijiet ta' dawl ambjentali.

Tużax Topotecan Eagle jekk tinnota xi partikuli viżibbli jew jekk is-soluzzjoni mhijiex ċara.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. It-tabib tiegħek għandu jarmi mediċini li m'għankekx b'żonn. Dawn il-miżuri jgħinu għal protezzjoni tal-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Topotecan Eagle

- Is-sustanza attiva hija topotecan.
- Kull ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 3 mg topotecan (bħala hydrochloride).
- Kull fjala b'bosta dozi ta' 5 ml fiha 15 mg ta' topotecan.
- Is-sustanzi l-oħra huma: hydrochloric acid (E507) (għall-aġġustament tal-pH) u ilma għal--injezzjonijiet.

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

- Topotecan Eagle huwa likwidu ċar ta' kulur isfar fl-orangjo fi fjala tal-ħgieg ċar b'tapp tal-gomma butyl, b'sigill tal-aluminju u tapp blu li jinfetħ b'daqqa ta' saba' u b'kullar ċirkolari mal-fjala ta' kulur isfar.
- Topotecan Eagle jiġi fornit f'pakketti li fihom fjala wahda.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Ir-Renju Unit

Manifattur:

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahħur f':

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

L-informazzjoni li ġejja hija mahsuba għall-professjonisti mediċi jew tal-kura tas-saħha biss:

Istruzzjonijiet dwar kif għandek tiddilwixxi, taħżen u tarmi Topotecan Eagle

Prekawzjonijiet generali

Il-konċentrazzjoni ta' topotecan f'Topotecan Eagle hija differenti minn ta' prodotti oħra ta' topotecan u għandha tinghata attenzjoni biex jiġi żgurat li ssir dilwizzjoni adatta sabiex tintlaħaq id-doża mahsuba, li għandha tiġi ċekkjata qabel ma tinghata lill-pazjent.

Għandhom jiġu adottati l-proċeduri normali għal maniġġar u rimi ta' prodotti mediċinali ta' kontra t-tumuri:

- o Il-haddiema jridu jiġu mharrġa kif jippreparaw il-prodott mediċinali.
- o Haddiema nisa li jkunu tqal m'għandhomx jithallew jahdmu b'dan il-prodott il-mediċinali.
- o Il-haddiema li jkunu qed jippreparaw dan il-prodott mediċinali għandhom jilbsu ilbies protettiv li jinkludi l-ilbies ta' maskra, nuċċali biex iħares l-ghajnejn u ngwanti.
- o L-affarijiet kollha li ntużaw għall-ghoti tal-mediċina jew għat-tindif ta' wara, u dawk jinkludu l-ingwant, għandhom jitpoġġew f'boroż speċjali li wara jiġu mahruqa b'temperatura għolja.
- o Skart likwidu jista' jiġi mormi u għandu jintefa ħafna ilma fuqu.
- o Kuntatt aċċidentali mal-gilda jew mal-ghajnejn għandu jiġi trattat immedjatament b'ammonti kbar ta' ilma.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni

Il-konċentrazzjoni għandha tiġi nnotata jew inkella tista' ssir id-doża eċċessiva ta' periklu għall-hajja.

Il-konċentrat Topotecan Eagle huwa ta' kulur isfar ċar u l-oranġjo u fih 3 mg/ml ta' topotecan, li huwa konċentrazzjoni oġġla minn dik li tinstab fi prodotti oħra ta' topotecan għall-infuzjoni go vina.

L-utent huwa mitlub jirrapporta kwalunkwe żball fil-medikazzjoni.

It-tabelli ta' dożaġ li ġejjin għandhom jinfurzaw bħala referenza:

Istruzzjonijiet ghat-Thejjija għall-Ghoti Ġo Vina għal Kanċer taċ-Ċelloli ż-Żgħar tal-Pulmun

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Għad-doża rakkomandata '1.5 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '1.25 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '1.0 mg/m ² '	
	Volum ta' soluzzjoni mehtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni mehtieġ (ml)	Doża totali (mg)
1	0.50	1.50	0.42	1.26	0.33	0.99
1.1	0.55	1.65	0.46	1.38	0.37	1.11
1.2	0.60	1.80	0.50	1.50	0.40	1.20
1.3	0.65	1.95	0.54	1.62	0.43	1.29
1.4	0.70	2.10	0.58	1.74	0.47	1.41
1.5	0.75	2.25	0.63	1.89	0.50	1.50
1.6	0.80	2.40	0.67	2.01	0.53	1.59
1.7	0.85	2.55	0.71	2.13	0.57	1.71
1.8	0.90	2.70	0.75	2.25	0.60	1.80
1.9	0.95	2.85	0.79	2.37	0.63	1.89
2	1.00	3.00	0.83	2.49	0.67	2.01
2.1	1.05	3.15	0.88	2.64	0.70	2.10
2.2	1.10	3.30	0.92	2.76	0.73	2.19
2.3	1.15	3.45	0.96	2.88	0.77	2.31
2.4	1.20	3.60	1.00	3.00	0.80	2.40
2.5	1.25	3.75	1.04	3.12	0.83	2.49

Istruzzjonijiet għat-Thejjija għall-Għoti Ġo Vina għal Kanċer taċ-Ċerviċi

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Għad-doża rakkomandata '0.75 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '0.60 mg/m ² '		Għal doża mnaqqsa '0.45 mg/m ² '	
	Volum ta' soluzzjoni meħtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni meħtieġ (ml)	Doża totali (mg)	Volum ta' soluzzjoni meħtieġ (ml)	Doża totali (mg)
1	0.25	0.75	0.20	0.60	0.15	0.45
1.1	0.28	0.84	0.22	0.66	0.17	0.51
1.2	0.30	0.90	0.24	0.72	0.18	0.54
1.3	0.33	0.99	0.26	0.78	0.20	0.60
1.4	0.35	1.05	0.28	0.84	0.21	0.63
1.5	0.38	1.14	0.30	0.90	0.23	0.69
1.6	0.40	1.20	0.32	0.96	0.24	0.72
1.7	0.43	1.29	0.34	1.02	0.26	0.78
1.8	0.45	1.35	0.36	1.08	0.27	0.81
1.9	0.48	1.44	0.38	1.14	0.29	0.87
2	0.50	1.50	0.40	1.20	0.30	0.90
2.1	0.53	1.59	0.42	1.26	0.32	0.96
2.2	0.55	1.65	0.44	1.32	0.33	0.99
2.3	0.58	1.74	0.46	1.38	0.35	1.05
2.4	0.60	1.80	0.48	1.44	0.36	1.08
2.5	0.63	1.89	0.50	1.50	0.38	1.14

Hemm il-htieġa li Topotecan Eagle jiġi ddilwit ulterjorment jew b'klorur tas-sodju 9 mg/ml (0.9 % w/v) soluzzjoni għal injezzjoni jew bi-glukożju 50 mg/ml (5 % w/v) soluzzjoni għal injezzjoni sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni finali ta' Topotecan ta' bejn il-25 µg/ml u l-50 µg/ml fis-soluzzjoni għall-infużjoni għall-pazjent. Id-dilwizzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi stretti (eż. bank LAF).

Hażna tas-soluzzjoni dilwita

Minn perspettiva mikrobijologika, is-soluzzjoni għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, it-tulijiet ta' żmien ta' hażna waqt li tkun qiegħda tintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 20°C - 25°C u kundizzjonijiet ta' dawl ambjentali.

Fjaliment u jinfethu għall-ewwel darba

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt li l-prodott ikun qiegħed jintuża intweriet għal 14-il ġurnata f'temperatura ta' bejn l-20°C - 25°C meta jinħażen fil-kartuna ta' barra biex jiġi protett mid-dawl. Minn perspettiva mikrobijologika, ladarba jkun infetah, il-prodott jista' jinħażen għal massimu ta' 14-il ġurnata f'temperatura ta' 20°C - 25°C. It-tulijiet ta' żmien u l-kundizzjonijiet l-oħra waqt li l-prodott ikun qiegħed jintuża huma r-responsabbiltà tal-utent.

Rimi

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml huwa għall-użu ta' darba biss. Kull f'dal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.