

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Potactasol 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Potactasol 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Potactasol 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat).
După reconstituire, 1 ml concentrat conține topotecan 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 0,52 mg (0,0225 mmol).

Potactasol 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Fiecare flacon conține topotecan 4 mg (sub formă de clorhidrat).
După reconstituire, 1 ml concentrat conține topotecan 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 2,07 mg (0,09 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Topotecanul administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul:

- pacienților cu carcinom ovarian metastatic după eșecul terapiei de primă linie sau a celei ulterioare.
- pacienților cu neoplasm pulmonar cu celule mici (NPCM) recidivat, la care reinițierea tratamentului cu medicația de primă linie nu este considerată adecvată (vezi pct. 5.1).

Topotecanul administrat în asociere cu cisplatină este indicat la paciențele cu carcinom de col uterin recidivat după radioterapie și la paciențele cu stadiul IVB de boală. Paciențele tratate anterior cu cisplatină necesită un interval prelungit fără tratament pentru a justifica administrarea terapiei asociate (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea topotecanului trebuie limitată la unitățile specializate în administrarea medicamentelor citotoxice. Topotecanul trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei (vezi pct. 6.6).

Doze

În cazul utilizării topotecanului în asociere cu cisplatina, trebuie consultate toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei.

Anterior administrării primei cure de topotecan, pacienții trebuie să aibă un număr de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și o valoare a hemoglobinei ≥ 9 g/dl (după transfuzie, dacă este necesară).

Carcinom ovarian și neoplasm pulmonar cu celule mici

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de $1,5 \text{ mg/m}^2$ suprafață corp și zi, administrată zilnic sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute, timp de cinci zile consecutiv, cu un interval liber de trei săptămâni între momentul începerii fiecărei cure. Dacă este bine tolerat, tratamentul poate fi continuat până la apariția progresiei bolii (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Dozele ulterioare

Topotecanul nu trebuie readministrat decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$ și concentrația de hemoglobină este ≥ 9 g/dl (după transfuzie, dacă este necesară).

Practica standard în oncologie privind abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan în asociere cu alte medicamente (de exemplu FSC-G), fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de șapte zile sau mai mult, sau neutropenie severă asociată cu febră sau infecții, sau la care tratamentul a fost amânat din cauza neutropeniei, doza trebuie redusă cu $0,25 \text{ mg/m}^2$ și zi până la $1,25 \text{ mg/m}^2$ și zi (sau scăzută ulterior până la $1,0 \text{ mg/m}^2$ și zi, dacă este necesar).

Dozele trebuie reduse în același mod în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$. În studii clinice, administrarea de topotecan a fost întreruptă dacă doza a fost redusă la $1,0 \text{ mg/m}^2$ și zi și apoi a fost necesară o reducere suplimentară a dozei pentru a controla reacțiile adverse.

Carcinom de col uterin

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de $0,75 \text{ mg/m}^2$ și zi, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute, în zilele 1, 2 și 3. Cisplatina este administrată în ziua 1 sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză de 50 mg/m^2 și zi, și după administrarea dozei de topotecan. Această schemă de tratament este repetată la fiecare 21 de zile, pentru șase cure sau până la apariția progresiei bolii.

Dozele ulterioare

Topotecanul nu trebuie readministrat decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$ și concentrația de hemoglobină este ≥ 9 g/dl (după transfuzie, dacă este necesară).

Practica standard în oncologie privind abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan în asociere cu alte medicamente (de exemplu FSC-G), fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții care prezintă neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de șapte zile sau mai mult, sau neutropenie severă asociată cu febră sau infecții, sau la care tratamentul a fost amânat din cauza neutropeniei, doza trebuie redusă în curele ulterioare cu 20%, până la $0,60 \text{ mg/m}^2$ și zi (sau scăzută ulterior până la $0,45 \text{ mg/m}^2$ și zi, dacă este necesar).

Dozele trebuie reduse în același mod în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Monoterapie (carcinom ovarian și neoplasm pulmonar cu celule mici)

Experiența privind utilizarea topotecan la pacienții cu funcție renală afectată sever (clearance al creatininei <20 ml/minut) este insuficientă. Nu este recomandată utilizarea topotecan la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Date limitate indică faptul că la pacienții cu insuficiență renală moderată doza trebuie redusă. Doza de topotecan recomandată în monoterapie la pacienții cu carcinom ovarian și neoplasm pulmonar cu celule mici și cu un clearance al creatininei cuprins între 20 și 39 ml/min este de 0,75 mg/m² și zi, cinci zile consecutive.

Terapie asociată (carcinom de col uterin)

În studiile clinice în care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină pentru tratamentul carcinomului de col uterin, tratamentul a fost inițiat numai la pacienții cu o valoare a creatininei serice mai mică sau egală cu 1,5 mg/dl. Dacă în timpul tratamentului asociat cu topotecan/cisplatină creatininemia depășește 1,5 mg/dl, se recomandă să se consulte toate informațiile privind recomandările referitoare la reducerea dozei/continuarea tratamentului cu cisplatină.

Dacă tratamentul cu cisplatină se întrerupe, nu există suficiente date cu privire la continuarea monoterapiei cu topotecan la pacientele cu carcinom de col uterin.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La un număr mic de pacienți cu afectare hepatică (bilirubinemie plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) s-a administrat topotecan intravenos la o doză de 1,5 mg/m² și zi, timp de cinci zile, la interval de trei săptămâni. S-a observat o scădere a clearance-ului topotecanului. Totuși, sunt disponibile date insuficiente pentru a face o recomandare privind doza la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Experiența privind utilizarea topotecanului la pacienții cu funcție hepatică afectată sever (bilirubinemie plasmatică ≥ 10 mg/dl) din cauza cirozei este insuficientă. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Potactasol este doar pentru perfuzare intravenoasă, după reconstituire și diluare. Trebuie reconstituit și diluat suplimentar înainte de utilizare (vezi pct. 6.6).

Precauții necesare înaintea manipulării sau administrării medicamentului

Reconstituirea și diluarea medicamentului trebuie făcută de către personal instruit. Prepararea trebuie realizată într-o zonă special destinată acestui scop, în condiții aseptice.

Sunt necesare mănuși de unică folosință, ochelari de protecție, halate și măști. Se recomandă măsuri de precauție pentru a evita contactul medicamentului cu ochii. În caz de contact cu ochii, spălați cu multă apă. Solicitați apoi un consult medical. În caz de contact cu pielea, spălați bine zona afectată cu multă apă. Spălați-vă întotdeauna pe mâini după îndepărtarea mănușilor. Vezi pct. 6.6.

Femeile gravide din personalul medical nu trebuie să manipuleze medicamente citotoxice.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Mielosupresie severă înainte de administrarea primei cure, evidențiată printr-un număr de neutrofile < 1,5 x 10⁹/l și/sau un număr de trombocite < 100 x 10⁹/l la momentul inițial.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitatea hematologică este dependentă de doză și este necesară determinarea periodică a hemoleucogramei complete, incluzând numărul de trombocite (vezi pct. 4.2).

Similar altor medicamente citotoxice, topotecanul poate determina apariția mielosupresiei severe. La pacienții tratați cu topotecan s-a raportat apariția mielosupresiei care determină sepsis și decese ca urmare a sepsisului (vezi pct. 4.8).

Neutropenia indusă de topotecan poate determina apariția colitei neutropenice. În studiile clinice efectuate cu topotecan au fost raportate decese ca urmare a colitei neutropenice. Trebuie luată în considerare posibilitatea existenței colitei neutropenice la pacienții care prezintă febră, neutropenie și o durere abdominală compatibilă cu acest diagnostic.

Administrarea de topotecan a fost asociată cu raportări de boală pulmonară interstițială (BPI), câteva dintre acestea finalizându-se cu deces (vezi pct. 4.8). Factorii de risc preexistenți includ antecedente de boală pulmonară interstițială (BPI), fibroză pulmonară, neoplasm pulmonar, expunere toracică la radiații și utilizarea substanțelor pneumotoxice și/sau a factorilor de stimulare a coloniilor. Pacienții trebuie monitorizați pentru decelarea simptomelor pulmonare care pot indica existența unei BPI (de exemplu tuse, febră, dispnee și/sau hipoxie), iar administrarea topotecanului trebuie întreruptă dacă se confirmă un nou diagnostic de BPI.

Tratamentul cu topotecan în monoterapie și topotecan în asociere cu cisplatină este în mod frecvent asociat cu apariția trombocitopeniei semnificative din punct de vedere clinic. Acest fapt trebuie avut în vedere când se prescrie topotecan, dacă tratamentul este indicat pacienților cu risc crescut de sângerare la nivelul tumorii.

Așa cum era de așteptat, pacienții cu indice de performanță fizică scăzut (IPF > 1) au o rată de răspuns la tratament mai mică și o incidență mai mare a complicațiilor, cum sunt febra, infecțiile și sepsisul (vezi pct. 4.8). Evaluarea exactă a indicelui de performanță fizică la momentul administrării tratamentului este importantă, pentru a se asigura că starea pacienților nu s-a deteriorat până la un indice de performanță fizică (IPF) de 3.

Există o experiență limitată în ceea ce privește utilizarea topotecanului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 20 ml/minut) sau insuficiență hepatică severă (bilirubină serică $\geq$ 10 mg/dl) secundară cirozei. La aceste grupe de pacienți utilizarea topotecanului nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

La un număr mic de pacienți cu insuficiență hepatică (valori ale bilirubinei serice cuprinse între 1,5 și 10 mg/dl) au fost administrate intravenos doze de 1,5 mg/m² și zi topotecan timp de cinci zile, la fiecare trei săptămâni. S-a observat o reducere a clearance-ului topotecanului. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date suficiente pentru a face o recomandare privind doza administrată la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice *in vivo* la om.

Topotecanul nu inhibă izoenzimele citocromului P450 la om (vezi pct. 5.2). În cadrul unui studiu populațional cu administrare intravenoasă, administrarea concomitentă de granisetron, ondansetron, morfină sau corticosteroizi nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii topotecanului total (forma activă și inactivă).

În cazul asocierii topotecanului cu alte medicamente chimioterapice, poate fi necesară reducerea dozelor fiecărui medicament pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Cu toate acestea, în cazul tratamentului asociat cu derivați de platină există o interacțiune diferită în funcție de momentul administrării derivatului de platină, în ziua 1 sau ziua 5 a curei cu topotecan. Pentru îmbunătățirea tolerabilității, dacă cisplatina sau carboplatina se administrează în ziua 1 a curei cu topotecan, trebuie utilizată o doză mai mică din fiecare medicament, comparativ cu doza din fiecare medicament care poate fi utilizată dacă derivatul de platină se administrează în ziua 5 a curei cu topotecan.

Atunci când topotecanul (0,75 mg/m² și zi, timp de 5 zile consecutive) și cisplatina (60 mg/m² și zi, în ziua 1) au fost administrate unui număr de 13 pacienți cu carcinom ovarian, s-a observat o ușoară creștere a ASC (12%, n=9) și C_{max} (23%, n=11) în ziua 5. Se consideră că această creștere este puțin probabil să aibă semnificație clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

În studii preclinice s-a demonstrat că topotecanul determină mortalitate și malformații embrionofetale (vezi pct. 5.3). Similar altor medicamente citotoxice, topotecanul poate avea efecte nocive asupra fătului și, prin urmare, femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu topotecan.

Similar altor medicamente chimioterapice citotoxice, pacienții tratați cu topotecan trebuie sfătuiți că ei/ele sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu topotecan și timp de 6 luni după finalizarea tratamentului.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să nu conceapă un copil în timp ce li se administrează topotecan și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului.

Sarcina

Pacienții trebuie atenționați asupra potențialului risc asupra fătului dacă topotecan este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu topotecan.

Alăptarea

Topotecanul este contraindicat în timpul perioadei de alăptare (vezi pct. 4.3). Deși nu se cunoaște dacă topotecanul se excretă în laptele uman, alăptarea trebuie întreruptă în momentul inițierii tratamentului.

Fertilitatea

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine (vezi pct. 5.3). Cu toate acestea, similar altor medicamente citotoxice, topotecanul este genotoxic, iar efectele asupra fertilității, inclusiv a celei masculine, nu pot fi excluse.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă fatigabilitatea și astenia persistă, este necesară prudență în cazul conducerii vehiculelor și al folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

În studiile de stabilire a dozei care au inclus 523 de pacienți cu carcinom ovarian recidivat și 631 de pacienți cu neoplasm pulmonar cu celule mici recidivat, toxicitatea care limitează doza de

topotecan administrat în monoterapie a fost cea hematologică. Toxicitatea a fost predictibilă și reversibilă. Nu au existat semne de toxicitate hematologică sau nehematologică cumulativă.

Profilul de siguranță pentru topotecan administrat în asociere cu cisplatină în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu carcinom de col uterin este similar cu cel observat în cazul monoterapiei cu topotecan. Toxicitatea hematologică cumulativă este mai mică la pacienții tratați cu topotecan în asociere cu cisplatină, în comparație cu monoterapia cu topotecan, dar mai mare decât în cazul monoterapiei cu cisplatină.

Evenimente adverse suplimentare s-au observat atunci când topotecanul a fost administrat în asociere cu cisplatină; cu toate acestea, aceste evenimente adverse au fost observate în timpul monoterapiei cu cisplatină și nu au fost atribuite topotecanului. Pentru lista completă a evenimentelor adverse asociate cu utilizarea cisplatinei trebuie consultate informațiile referitoare la prescrierea acesteia.

Datele complete privind siguranța administrării topotecanului în monoterapie sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvența absolută (toate evenimentele raportate). Frecvențele de apariție sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Foarte frecvente:	infecție
Frecvente:	sepsis ¹

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente:	neutropenie febrilă neutropenie (vezi mai jos „Tulburări gastro-intestinale”) trombocitopenie anemie leucopenie
-------------------	---

Frecvente:	pancitopenie
------------	--------------

Cu frecvență necunoscută:	sângerări severe (asociate cu trombocitopenie)
---------------------------	--

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente:	reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii
Rare:	reacție anafilactică angioedem urticarie

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente:	anorexie (care poate fi severă)
-------------------	---------------------------------

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare:	boală pulmonară interstițială (unele cazuri au fost letale)
-------	---

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente:	greață, vărsături și diaree (toate pot fi severe), constipație
-------------------	---

	durere abdominală ²
	mucozită
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	perforație gastro-intestinală
<u><i>Tulburări hepatobiliare</i></u>	
<i>Frecvente:</i>	hiperbilirubinemie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

<i>Foarte frecvente:</i>	alopecie
<i>Frecvente:</i>	prurit

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

<i>Foarte frecvente:</i>	febră
	astenie
	fatigabilitate
<i>Frecvente:</i>	stare generală de rău
<i>Foarte rare:</i>	extravazare ³

<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	inflamație a mucoaselor
----------------------------------	-------------------------

¹ Au fost raportate decese cauzate de sepsis la pacienții tratați cu topotecan (vezi pct. 4.4).

² Colita neutropenică, inclusiv colita neutropenică fatală, a fost raportată ca o complicație a neutropeniei induse de topotecan (vezi pct. 4.4).

³ Reacțiile au fost ușoare și, în general, nu au necesitat tratament specific.

Incidența evenimentelor adverse enumerate mai sus prezintă probabilitatea de apariție mai mare la pacienții cu indice de performanță fizică scăzut (vezi pct. 4.4).

Frecvențele asociate cu evenimentele adverse hematologice și nehematologice enumerate mai jos reprezintă evenimentele adverse raportate, considerate ca fiind legate/posibil legate de tratamentul cu topotecan.

Hematologice

Neutropenie: Severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) în timpul primei cure la 55% dintre pacienți, cu durată $\geq$ șapte zile la 20% dintre pacienți, iar în total a fost observată la 77% dintre pacienți (39% din curele de tratament). În asociere cu neutropenia severă, febra sau infecția au apărut la 16% dintre pacienți în timpul primei cure de tratament, iar în total la 23% dintre pacienți (6% din curele de tratament). Valoarea mediană a timpului până la apariția neutropeniei severe a fost de nouă zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de șapte zile. Neutropenia severă a avut o durată mai mare de șapte zile în 11% din totalul curelor de tratament. Dintre toți pacienții care au fost tratați în cadrul studiilor clinice (incluzându-i atât pe cei cu neutropenie severă, cât și pe cei la care nu a apărut neutropenia severă), la 11% (4% din curele de tratament) a apărut febră și la 26% (9% din curele de tratament) au apărut infecții. În plus, 5% dintre toți pacienții tratați (1% din curele de tratament) au dezvoltat sepsis (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie: Severă (număr de trombocite $< 25 \times 10^9/l$) la 25% dintre pacienți (8% din curele de tratament); moderată (număr de trombocite între $25,0$ și $50,0 \times 10^9/l$) la 25% dintre pacienți (15% din curele de tratament). Valoarea mediană a timpului până la apariția trombocitopeniei severe a fost de 15 zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de cinci zile. În 4% dintre curele de tratament s-a administrat masă trombocitară. Raportările privind complicațiile semnificative ale trombocitopeniei, inclusiv decese ca urmare a sângerărilor la nivelul tumorii, au fost sporadice.

Anemie: Moderată până la severă ($Hb \leq 8,0$ g/dl) la 37% dintre pacienți (14% din curele de tratament). S-au administrat transfuzii cu masă eritocitară la 52% dintre pacienți (21% din curele de tratament).

Nehematologice

Reacțiile adverse nehematologice raportate frecvent au fost cele de tip gastro-intestinal, cum ar fi greață (52%), vărsături (32%) și diaree (18%), constipație (9%) și mucozită (14%). Incidența

grețurilor, vărsăturilor, diareei și mucozitei severe (de grad 3 sau 4) a fost de 4%, 3%, 2% și, respectiv 1%.

De asemenea, durerea abdominală ușoară a fost raportată la 4% dintre pacienți.

În timpul tratamentului cu topotecan fatigabilitatea a fost observată la aproximativ 25% dintre pacienți, iar astenia la 16% dintre pacienți. Incidența fatigabilității și asteniei severe (de grad 3 sau 4) a fost de 3% pentru ambele.

Alopecia totală sau accentuată a fost observată la 30% dintre pacienți, iar alopecia parțială la 15% dintre pacienți.

Alte evenimente severe care au fost clasificate ca fiind legate sau posibil legate de tratamentul cu topotecan, au fost anorexie (12%), stare generală de rău (3%) și hiperbilirubinemie (1%).

Reacțiile de hipersensibilitate incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, angioedem și reacții anafilactice au fost raportate rar. În studii clinice, erupțiile cutanate tranzitorii au fost raportate la 4% dintre pacienți, iar pruritul la 1,5% dintre pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj la pacienții la care se administrează topotecan intravenos (până la 10 ori doza recomandată) și topotecan capsule (până la 5 ori doza recomandată). Semnele și simptomele observate după supradozaj au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute asociate cu administrarea de topotecan (vezi pct. 4.8). Principalele complicații ale supradozajului sunt supresia medulară și mucozita. În plus, au fost raportate valori ridicate ale enzimelor hepatice în cazul supradozajului cu topotecan intravenos.

Nu se cunoaște un antidot pentru supradozajul cu topotecan. Tratamentul ulterior trebuie efectuat conform necesităților clinice sau așa cum este recomandat de către centrul național de toxicologie, acolo unde acesta există.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alcaloizi din plante și alte produse naturale, codul ATC: L01CE01

Mecanism de acțiune

Activitatea antitumorală a topotecanului implică inhibarea topoizomerazei-I, o enzimă cu acțiune importantă în replicarea ADN-ului, care diminuează tensiunea de răsucire indusă în fața furcii mobile de replicare. Topotecanul inhibă topoizomeraza-I prin stabilizarea complexului covalent format de enzimă și ADN-ul monocatenar, care reprezintă o structură intermediară în procesul de replicare. Rezultatele la nivel celular ale inhibării topoizomerazei-I de către topotecan sunt reprezentate de inducerea de rupturi ale ADN-ului monocatenar asociat cu proteine.

Eficacitate și siguranță clinică

Carcinom ovarian recidivat

Într-un studiu comparativ cu topotecan și paclitaxel la paciente tratate anterior pentru carcinom ovarian cu chimioterapie cu derivați de platină (n=112 și, respectiv 114), rata de răspuns (ÎÎ 95%) a fost de 20,5% (13%, 28%) comparativ cu 14% (8%, 20%), iar valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost de 19 săptămâni, comparativ cu 15 săptămâni (risc relativ 0,7 [0,6; 1,0]) pentru topotecan și, respectiv paclitaxel. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 62 de săptămâni pentru topotecan comparativ cu 53 de săptămâni pentru paclitaxel (risc relativ 0,9 [0,6; 1,3]).

Rata de răspuns la nivelul întregului program referitor la carcinomul ovarian (n=392, toate pacientele tratate anterior cu cisplatină sau cu cisplatină și paclitaxel) a fost de 16%. Valoarea mediană a timpului până la apariția răspunsului în studiile clinice a fost de 7,6-11,6 săptămâni. La pacientele refractare la cisplatină sau cu recidivă în primele 3 luni după tratamentul cu cisplatină (n=186), rata de răspuns a fost de 10%.

Aceste date trebuie evaluate în contextul profilului de siguranță global al medicamentului, în special al toxicității hematologice semnificative (vezi pct. 4.8).

O analiză retrospectivă suplimentară a fost efectuată utilizând datele obținute de la 523 de paciente cu carcinom ovarian recidivat. În total, au fost înregistrate 87 de răspunsuri complete sau parțiale, 13 dintre acestea survenind în timpul curelor 5 și 6, iar 3 după aceea. Dintre pacientele la care s-au administrat mai mult de 6 cure de tratament, 91% au terminat studiul conform protocolului sau au fost tratate până la apariția progresiei bolii, la doar 3% din paciente înregistrându-se întreruperea studiului datorită evenimentelor adverse.

Neoplasm pulmonar cu celule mici (NPCM) recidivat

Un studiu de fază III (Studiul 478) a comparat tratamentul cu topotecan, administrat pe cale orală, plus utilizarea celor mai bune măsuri de susținere (BMS) (n=71) cu utilizarea doar a BMS (n=70) la pacienți cu recidivă după terapia de primă linie (valoarea mediană a timpului până la apariția progresiei bolii [TAP] după terapia de primă linie: 84 de zile în cazul administrării de topotecan pe cale orală plus BMS, 90 de zile în cazul aplicării exclusive a BMS) și la care reinițierea chimioterapiei intravenoase nu a fost considerată adecvată. În grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS a existat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic în ce privește supraviețuirea globală, în comparație cu grupul BMS (log-rank p=0,0104). Valoarea neajustată a riscului relativ pentru grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS, comparativ cu grupul care a beneficiat doar de BMS, a fost de 0,64 (ÎÎ 95% 0,45; 0,90). Valoarea mediană a supraviețuirii la pacienții tratați cu topotecan pe cale orală plus BMS a fost de 25,9 săptămâni (ÎÎ 95% 18,3; 31,6), comparativ cu 13,9 săptămâni (ÎÎ 95% 11,1; 18,6) la pacienții care au beneficiat numai de BMS (p=0,0104).

Rapoartele de autoevaluare a simptomelor de către pacienți cu ajutorul unei metode deschise, au arătat o tendință constantă de ameliorare a simptomelor sub tratamentul cu topotecan administrat pe cale orală plus BMS.

Un studiu de fază II (Studiul 065) și un studiu de fază III (Studiul 396) au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea topotecanului administrat pe cale orală, comparativ cu cea a topotecanului administrat pe cale intravenoasă, la pacienții care au suferit o recidivă după ≥ 90 de zile de la terminarea unui regim anterior de chimioterapie (vezi Tabelul 1). În rapoartele de autoevaluare a simptomelor de către pacienți cu ajutorul unei scale de evaluare deschise, în fiecare dintre aceste două studii, administrarea orală și cea intravenoasă a topotecanului au fost asociate cu o ameliorare a simptomelor similară la pacienții cu NPCM recidivat, responsiv la tratament.

Tabelul 1. Rezumat al duratei de supraviețuire, ratei de răspuns și timpului scurs până la apariția progresiei bolii înregistrate la pacienții cu NPCM la care s-a administrat topotecan pe cale orală, respectiv topotecan pe cale intravenoasă

	Studiul 065		Studiul 396	
	Topotecan oral	Topotecan intravenos	Topotecan oral	Topotecan intravenos
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Valoarea mediană a duratei de supraviețuire (săptămâni) (ÎÎ 95%)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Rata de răspuns (%) (ÎÎ 95%)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Diferența în rata de răspuns (ÎÎ 95%)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii (săptămâni) (ÎÎ 95%)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = numărul total de pacienți tratați

ÎÎ = interval de încredere

În cadrul unui alt studiu randomizat de fază III care a comparat topotecanul administrat pe cale intravenoasă (i.v.) cu asocierea ciclofosamidă, doxorubicină și vincristină (CAV) la pacienți cu NPCM recidivat responsiv la tratament, rata de răspuns global a fost de 24,3% în cazul topotecanului, comparativ cu 18,3% în grupul tratat cu CAV. Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost similară pentru cele două loturi (13,3 săptămâni și, respectiv 12,3 săptămâni). Valoarea mediană a duratei de supraviețuire pentru cele două loturi au fost de 25,0 și, respectiv 24,7 săptămâni. Indicele de risc relativ în cazul supraviețuirii la administrarea topotecan i.v comparativ cu CAV a fost de 1,04 (ÎÎ 95% 0,78-1,40).

În cadrul programului referitor la neoplasmul pulmonar cu celule mici tipul combinat (n=480), rata de răspuns la tratamentul cu topotecan a pacienților cu recidivă, responsivi la tratamentul de primă linie a fost de 20,2%. Valoarea mediană a duratei de supraviețuire a fost de 30,3 săptămâni (ÎÎ 95%: 27,6; 33,4).

La o populație de pacienți cu NPCM rezistent la tratament (acei pacienți care nu răspund la tratamentul de primă linie), rata de răspuns la tratamentul cu topotecan a fost de 4,0%.

Carcinom de col uterin

Într-un studiu randomizat, comparativ, de fază III, efectuat de către Grupul de Oncologie Ginecologică (GOG 0179), administrarea de topotecan și cisplatină (n=147) a fost comparată cu administrarea de cisplatină în monoterapie (n=146), în tratamentul carcinomului de col uterin confirmat histologic, persistent, recurent sau stadiul IVB, atunci când tratamentul curativ chirurgical și/sau radioterapia nu au fost considerate adecvate. Asocierea de topotecan și cisplatină a demonstrat un beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește supraviețuirea globală, comparativ cu monoterapia cu cisplatină, după ajustarea analizelor intermediare (Log-rank p=0,033).

Tabelul 2. Analiza rezultatelor din studiul GOG-0179

Populația ITT		
	Cisplatină 50 mg/m ² în ziua 1, la interval de 21 zile	Cisplatină 50 mg/m ² în ziua 1 + Topotecan 0,75 mg/m ² în zilele 1-3, la interval de 21 zile
Durata de supraviețuire (luni)	(n = 146)	(n = 147)
Valoare mediană (ÎÎ 95%)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,76 (0,59; 0,98)	
Valoare log rank p	0,033	
Paciente care nu au efectuat anterior chimioterapie cu cisplatină în asociere cu radioterapie		
	Cisplatină	Topotecan/cisplatină
Durata de supraviețuire (luni)	(n = 46)	(n = 44)
Valoare mediană (ÎÎ 95%)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,51 (0,31; 0,82)	
Paciente care au efectuat anterior chimioterapie cu cisplatină în asociere cu radioterapie		
	Cisplatină	Topotecan/cisplatină
Durata de supraviețuire (luni)	(n = 72)	(n = 69)
Valoare mediană (ÎÎ 95%)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,85 (0,59; 1,21)	

La pacientele (n=39) cu recidivă apărută în interval de 180 de zile după radiochimioterapie cu cisplatină, valoarea mediană a duratei de supraviețuire în lotul la care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină a fost de 4,6 luni (ÎÎ 95%: 2,6; 6,1) comparativ cu 4,5 luni (ÎÎ 95%: 2,9; 9,6) în lotul la care s-a administrat cisplatină, cu un indice de risc de 1,15 (0,59; 2,23). La pacientele (n=102) cu recidivă apărută după 180 de zile, valoarea mediană a duratei de supraviețuire în lotul la care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină a fost de 9,9 luni (ÎÎ 95%: 7; 12,6) comparativ cu 6,3 luni (ÎÎ 95%: 4,9; 9,5) în lotul la care s-a administrat cisplatină, cu un indice de risc de 0,75 (0,49; 1,16).

Copii și adolescenți

Administrarea topotecanului a fost, de asemenea, evaluată la copii și adolescenți; cu toate acestea, există doar date limitate cu privire la eficacitate și siguranță.

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la copii și adolescenți (n = 108, vârstă; sugar până la 16 ani) cu tumori solide recidivante sau progresive, topotecanul a fost administrat în doză inițială de 2,0 mg/m², sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv, cură repetată la fiecare 3 săptămâni timp de până la un an, în funcție de răspunsul la tratament. Tipurile de tumori au inclus sarcom Ewing/tumora primitivă neuroectodermală, neuroblastom, osteoblastom și rabdomiosarcom. Activitatea antitumorală a fost demonstrată în principal la pacienții cu neuroblastom. Toxicitatea topotecanului la copiii cu tumori solide recidivante și rezistente la tratament a fost similară cu cea observată retrospectiv la pacienții adulți. În cadrul acestui studiu, la patruzeci și șase de pacienți (43%) s-a administrat FSC-G în peste 192 (42,1%) de cure de tratament; la șaiszeci și cinci de pacienți (60%) s-au administrat transfuzii de masă eritocitară și la cincizeci (46%) transfuzii de masă trombocitară, în 139 și, respectiv 159 din curele de tratament (30,5% și, respectiv 34,9%). Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la copii cu tumori solide rezistente la tratament, pe baza mielosupresiei ca toxicitate limitantă a dozei a fost stabilită doza maximă tolerată (DMT) la 2,0 mg/m² și zi în cazul asocierii cu FSC-G și 1,4 mg/m² și zi fără FSC-G (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

După administrarea intravenoasă zilnică, timp de cinci zile, a topotecanului în doze de 0,5-1,5 mg/m² sub formă de perfuzie cu durata de 30 de minute, s-a observat un clearance plasmatic crescut al acestuia, de 62 l/oră (DS 22), corespunzător cu aproximativ 2/3 din fluxul sanguin hepatic. De asemenea, topotecanul a prezentat un volum de distribuție mare, de aproximativ 132 l (DS 57), și un timp de înjumătățire plasmatică relativ scurt, de 2-3 ore. Compararea parametrilor farmacocinetici nu a indicat modificarea proprietăților farmacocinetice pe parcursul celor 5 zile de administrare. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a crescut aproximativ proporțional cu creșterea dozei. Acumularea de topotecan este scăzută sau absentă în urma administrărilor zilnice repetate și nu s-a dovedit că ar exista modificări ale profilului farmacocinetic după administrarea de doze repetate. Studiile preclinice arată că legarea topotecanului de proteinele plasmatice este scăzută (35%), iar distribuția între celulele sanguine și plasmă a fost relativ omogenă.

Metabolizare

Eliminarea topotecanului a fost investigată doar parțial la om. O cale importantă de eliminare a topotecanului este reprezentată de hidroliza inelului lactonic cu formarea carboxilatului cu inel deschis.

Metabolizarea este responsabilă de < 10% din eliminarea topotecanului. Un metabolit N-demetilat, care a demonstrat *in vitro* că are activitate similară sau mai redusă decât compusul de bază, a fost identificat în urină, plasmă și materiile fecale. Raportul mediu dintre ASC a metabolitului și a compusului de bază a fost < 10% atât pentru topotecanul total, cât și pentru topotecanul sub formă de lactonă. În urină, au fost identificați un metabolit O-glucuronoconjugat al topotecanului și topotecan N-demetilat.

Eliminare

Regăsirea totală a substanțelor care provin din topotecan după administrarea a cinci doze zilnice de topotecan a fost între 71 și 76% din doza administrată i.v. Aproximativ 51% s-a eliminat sub formă de topotecan și 3% sub formă de topotecan N-demetilat, în urină. Eliminarea în materiile fecale a topotecanului total este de 18%, iar eliminarea în materiile fecale a topotecanului N-demetilat este de 1,7%. Per total, metabolitul N-demetilat reprezintă mai puțin de 7% (valori cuprinse între 4 și 9%) din totalul substanțelor care provin din topotecan în urină și materiile fecale. Topotecan-O-glucuronoconjugat și N-demetil-topotecan-O-glucuronoconjugat din urină au reprezentat mai puțin de 2%.

Datele obținute *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică formarea de cantități mici de topotecan N-demetilat. *In vitro*, topotecanul nu inhibă izoenzimele CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A sau CYP4A ale citocromului P450 și nici enzimele citosolice umane dihidropirimidină sau xantinoxidază.

Atunci când s-a administrat în asociere cu cisplatină (cisplatină ziua 1, topotecan zilele 1-5), clearance-ul topotecanului a fost mai mic în ziua 5 comparativ cu ziua 1 (19,1 l/oră și m² comparativ cu 21,3 l/oră și m² [n = 9]) (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență hepatică (valori ale bilirubinemiei cuprinse între 1,5 și 10 mg/dl) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu un lot de pacienți martor. Timpul de înjumătățire plasmatică a topotecanului a crescut cu aproximativ 30%, dar nu s-a observat nicio modificare evidentă a volumului de distribuție. Clearance-ul plasmatic al topotecanului total (forma

activă și inactivă) la pacienții cu insuficiență hepatică a scăzut doar cu aproximativ 10% comparativ cu lotul de pacienți martor.

Insuficiență renală

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei între 41 și 60 ml/minut) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu lotul martor. Volumul de distribuție a scăzut ușor și, astfel, timpul de înjumătățire plasmatică a crescut cu doar 14%. La pacienții cu insuficiență renală moderată, clearance-ul plasmatic al topotecanului a scăzut la 34% din valoarea înregistrată la pacienții din lotul martor. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu a crescut de la 1,9 ore la 4,9 ore.

Vârstă/masă corporală

În cadrul unui studiu populațional, mai mulți factori, incluzând vârsta, greutatea și prezența ascitei, nu au avut niciun efect semnificativ asupra clearance-ului topotecanului total (forma activă și inactivă).

Copii și adolescenți

Farmacocinetica topotecanului administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv a fost evaluată în cadrul a două studii. Într-unul dintre studii s-au administrat doze cuprinse între 1,4 și 2,4 mg/m² la copii (cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani, n=18), adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, n=9) și adulți tineri (vârsta cuprinsă între 16 și 21 de ani, n=9) cu tumori solide rezistente la tratament. În cadrul celui de-al doilea studiu s-au administrat doze cuprinse între 2,0 și 5,2 mg/m² la copii (n=8), adolescenți (n=3) și adulți tineri (n=3) cu leucemie. În aceste studii nu au existat diferențe evidente între farmacocinetica topotecanului la copii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide sau cu leucemie, dar datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii clare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ca urmare a mecanismului său de acțiune, topotecanul este genotoxic față de celulele de mamifere (celulele limfomului de șoarece și limfocitele umane) *in vitro* și față de celulele din măduva osoasă de șoarece *in vivo*. De asemenea, s-a demonstrat că topotecanul produce mortalitate embriofetală în cazul administrării la șobolani și iepuri.

În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate pentru topotecan la șobolani, nu au fost raportate efecte asupra fertilității masculine sau feminine; cu toate acestea, la femele au fost observate fenomene de superovulație și o ușoară creștere a incidenței avorturilor preimplantare.

Nu a fost studiat potențialul carcinogen al topotecanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Acid tartric (E 334)
Hidroxid de sodiu
Acid clorhidric (E 507).

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane

4 ani.

Soluțiile reconstituite și diluate

Stabilitatea fizico-chimică a concentratului a fost demonstrată pentru 24 de ore la temperaturi de $25 \pm 2^\circ\text{C}$, în condiții normale de luminozitate, și pentru 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C , atunci când este protejat de lumină.

Stabilitatea fizico-chimică a soluției obținută **după diluarea** concentratului cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) a fost demonstrată pentru 4 ore la temperaturi de $25 \pm 2^\circ\text{C}$, în condiții normale de luminozitate. După reconstituire, concentratele testate au fost păstrate timp de 12 și, respectiv 24 de ore la temperaturi de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ și apoi diluate.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare în perioada de utilizare, înainte de administrare, constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi de 2°C - 8°C dacă reconstituirea/diluarea nu s-a efectuat în condiții de asepzie controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Potactasol 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă incoloră tip I (5 ml), închis cu dop din cauciuc bromobutilic gri și capsă din aluminiu cu capac de plastic detașabil, conținând topotecan 1 mg.

Potactasol 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Flacon din sticlă incoloră tip I (8 ml), închis cu dop din cauciuc bromobutilic gri și capsă din aluminiu cu capac de plastic detașabil, conținând topotecan 4 mg.

Flacoanele pot fi învelite sau nu într-o folie de protecție. Potactasol este disponibil în cutii cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Potactasol 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Potactasol 1 mg trebuie reconstituit cu 1,1 ml apă pentru preparate injectabile. Concentratul rezultat este de culoare galben deschis, limpede și furnizează 1 mg topotecan/ml, deoarece Potactasol 1 mg conține un surplus de substanță de 10%.

Este necesară diluarea suplimentară a volumului de soluție reconstituită respectiv fie cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție de glucoză 5% g/v pentru a obține o concentrație finală cuprinsă între 25 și 50 micrograme/ml.

Potactasol 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Potactasol 4 mg trebuie reconstituit cu 4 ml apă pentru preparate injectabile. Concentratul rezultat este de culoare galben deschis, limpede și furnizează 1 mg topotecan/ml.

Este necesară diluarea suplimentară a volumului de soluție reconstituită respectiv fie cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție de glucoză 5% g/v pentru a obține o concentrație finală cuprinsă între 25 și 50 micrograme/ml.

Trebuie aplicate procedurile obișnuite pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice, și anume:

- Personalul trebuie instruit în ceea ce privește reconstituirea și diluarea medicamentului.
- Femeile gravide din cadrul personalului nu trebuie să manipuleze acest medicament.

- Personalul care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul reconstituirii și diluării îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.
- Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie strânse în saci de deșeuri cu risc crescut pentru a fi incinerate la temperatură mare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Potactasol 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
EU/1/10/660/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 6 ianuarie 2011
Data reînnoirii autorizației: 5 octombrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Bulevardul Ion Mihalache Nr. 11
București, cod 011171,
România

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Potactasol 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat).
După reconstituire, 1 ml de concentrat conține topotecan 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține manitol (E 421), acid tartric (E 334), acid clorhidric (E 507) și hidroxid de sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon x 1 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă sub formă de perfuzie, după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic, instrucțiuni speciale privind manipularea (vezi prospectul).
Medicament citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/660/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Potactasol 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Medicament citotoxic

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Potactasol 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține topotecan 4 mg (sub formă de clorhidrat).
După reconstituire, 1 ml de concentrat conține topotecan 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține manitol (E 421), acid tartric (E 334), acid clorhidric (E 507) și hidroxid de sodiu. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon x 4 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă în perfuzie, după reconstituire și diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic, instrucțiuni speciale privind manipularea (vezi prospectul).
Medicament citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/660/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Potactasol 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Medicament citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Potactasol 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Potactasol 4 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Potactasol și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Potactasol
3. Cum se utilizează Potactasol
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Potactasol
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Potactasol și pentru ce se utilizează

Potactasol ajută conține substanța activă topotecan care ajută la distrugerea celulelor tumorale.

Potactasol este utilizat pentru tratamentul:

- cancerului de ovar sau cancerului pulmonar cu celule mici, care a recidivat după chimioterapie
- cancerului de col uterin în stadiu avansat, dacă intervenția chirurgicală sau radioterapia nu sunt posibile. În acest caz, tratamentul cu Potactasol este asociat cu medicamente care conțin cisplatină.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Potactasol

Nu utilizați Potactasol:

- dacă sunteți alergic la topotecan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă alăptați.
- dacă numărul de celule din sângele dumneavoastră este prea mic. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la acest lucru, pe baza rezultatelor ultimelor dumneavoastră analize de sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că oricare dintre cele enumerate mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați Potactasol:

- dacă aveți o afecțiune a rinichilor. Este posibil să fie necesară modificarea dozei de Potactasol care vi se administrează. Potactasol nu este recomandat în caz de afectare severă a funcției rinichilor.
- dacă aveți o afecțiune a ficatului. Potactasol nu este recomandat în caz de afectare severă a funcției ficatului.
- dacă aveți o inflamație a plămânilor, manifestată prin semne cum sunt tuse, febră și dificultăți la respirație; vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”.

Potactasol poate cauza scăderea numărului de celule cu rol în coagularea sângelui (trombocite). Aceasta poate determina sângerări severe ca urmare a unor leziuni relativ ușoare, cum sunt tăieturile. Rar, poate determina sângerări mai severe (hemoragii). Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări privind modalitățile de reducere la minim a riscului de sângerare.

Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este mai mare la pacienții cu stare generală precară. În timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va evalua starea generală de sănătate, iar dumneavoastră trebuie să-i spuneți dacă apar febră, infecție sau nu vă simțiți bine.

Utilizarea la copii și adolescenți

Experiența utilizării la copii și adolescenți este limitată, prin urmare tratamentul nu este recomandat la acești pacienți.

Potactasol împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Potactasol nu trebuie administrat la gravide cu excepția cazului în care este absolut necesar. Dacă sunteți sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Trebuie să utilizați măsuri eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Potactasol și timp de 6 luni după finalizarea tratamentului. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri eficiente de contracepție și să nu conceapă un copil în timp ce li se administrează Potactasol și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului. Pacienții îngrijorați în legătură cu fertilitatea lor trebuie să se adreseze medicului pentru recomandări referitoare la fertilitate și planificare familială înainte de începerea tratamentului.

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Potactasol.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Potactasol vă poate face să vă simțiți obosit sau slăbit. Dacă vă simțiți astfel, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Potactasol conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se utilizează Potactasol

Doza de Potactasol care vi se administrează va depinde de:

- afecțiunea pentru care sunteți tratat
- suprafața corpului dumneavoastră (m²)
- rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului și în timpul acestuia
- modul în care tolerați tratamentul.

Adulți

Cancer de ovar și cancer pulmonar cu celule mici

Doza uzuală este de 1,5 mg/m² suprafață corp, administrată o dată pe zi, timp de 5 zile. În mod obișnuit, acest ciclu de tratament se va repeta la fiecare trei săptămâni.

Cancer de col uterin

Doza uzuală este de 0,75 mg/m² suprafață corp, administrată o dată pe zi, timp de 3 zile. În mod obișnuit, acest ciclu de tratament se va repeta la fiecare trei săptămâni.

În tratamentul cancerului de col uterin, topotecanul se va utiliza împreună cu alte medicamente antineoplazice care conțin cisplatină. Pentru mai multe informații despre cisplatină, vă rugăm să citiți prospectul acestui medicament.

Pacienți cu insuficiență renală

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza, în funcție de cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră.

Cum se prepară Potactasol

Topotecanul se prezintă sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. Pulberea trebuie dizolvată, iar concentratul rezultat trebuie diluat suplimentar înainte de a fi administrat.

Cum se administrează Potactasol

Un medic sau o asistentă vă va administra soluția reconstituită și diluată de Potactasol sub formă de perfuzie (prin picurare), de regulă la nivelul brațului, pe parcursul a aproximativ 30 de minute.

Dacă vi se administrează prea mult Potactasol

Deoarece acest medicament este administrat de către medicul dumneavoastră sau de asistentă, este puțin probabil să primiți o doză prea mare. În cazul improbabil al unui supradozaj, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru identificarea reacțiilor adverse. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă vă preocupă cantitatea de medicament care vi se administrează.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Trebuie să spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave. Este posibil să fie necesară spitalizarea dumneavoastră și pot chiar să vă pună viața în pericol.

- **Infecții** (foarte frecvente; pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane), manifestate prin semne precum:
 - febră
 - deteriorare gravă a stării generale dumneavoastră
 - simptome locale, precum durere în gât sau senzația de usturime la urinat
 - durerile de stomac severe, febra și posibil diareea (rar cu sânge) pot fi semne ale inflamației intestinului (colită neutropenică)

Potactasol poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor.

- **Inflamație a plămânilor** (rare; pot afecta până la 1 din 1000 persoane), manifestată prin semne precum:
 - dificultăți la respirație
 - tuse
 - febră

Riscul de apariție a acestei afecțiuni severe (boală pulmonară interstițială) este mai mare dacă aveți deja o boală de plămâni, sau dacă ați fost supus anterior radioterapiei sau ați luat anterior medicamente care v-au afectat plămânii; vezi și pct. 2 „Atenționări și precauții”. Această afecțiune vă poate pune chiar viața în pericol.

- **Reacții alergice severe (anafilactice)** (rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane), cu semne precum:
 - Umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație, tensiune arterială scăzută, amețeli și erupție trecătoare pe piele, însoțită de mâncărime.

Alte reacții adverse la Potactasol includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Stare generală de slăbiciune și oboseală, care pot fi simptome ale scăderii numărului de globule roșii din sânge (anemie). În unele cazuri este posibil să aveți nevoie de transfuzii cu sânge.
- Scăderea numărului de globule albe (leucocite) din sânge. Număr anormal de mic de neutrofile granulocite (un tip de globule albe) din sânge, cu sau fără febră asociată.
- Vânătași sau sângerări neobișnuite, uneori severe, determinate de scăderea numărului de celule cu rol în coagularea sângelui (trombocite).
- Scădere în greutate și pierdere a poftei de mâncare (anorexie); oboseală; slăbiciune.
- Senzație de rău (greață), vărsături; diaree; dureri de stomac; constipație.
- Inflamație a mucoasei de la nivelul gurii și tractului digestiv.
- Febră.
- Cădere a părului.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Reacții alergice (hipersensibilitate), incluzând erupții trecătoare pe piele.
- Concentrații anormal de mari ale bilirubinei, un produs de degradare sintetizat în ficat în timpul procesului de distrugere a globulelor roșii. Simptomele pot să includă colorarea în galben a pielii (icter).
- Scăderea numărului tuturor celulelor din sânge (pancitopenie)
- Stare de rău.
- Infecții grave ale sângelui, care se pot finaliza cu deces.
- Senzație de mâncărime (prurit).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- Tumefiere ca urmare a acumulării de lichid (angioedem), de exemplu în jurul ochilor și buzelor, precum și la nivelul mâinilor, picioarelor și gâtului. În formele severe poate cauza dificultăți la respirație.
- Erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime (sau urticarie).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- Durere și inflamație ușoare la locul de injectare ca urmare a administrării accidentale a medicamentului în țesutul înconjurător (extravazare), de exemplu prin scurgere în afara venei.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Durere severă de stomac, greață, vărsături cu sânge, scaune negre sau cu sânge (simptome posibile ale perforației gastro-intestinale).
- Ulcerații la nivelul gurii, dificultate la înghițire, durere abdominală, greață, vărsături, diaree, scaune cu sânge (semne și simptome posibile ale inflamației mucoasei gurii, stomacului și/sau intestinelor [inflamația mucoaselor]).

Dacă sunteți tratată pentru cancer de col uterin, pot să apară reacții adverse ale celuilalt medicament (cisplatină) care vi se administrează în asociere cu Potactasol.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Potactasol

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Păstrarea după reconstituire și diluare

Stabilitatea chimică și fizică a concentratului a fost demonstrată pentru 24 de ore la $25 \pm 2^\circ\text{C}$, în condiții normale de lumină, și pentru 24 de ore la temperaturi între 2°C și 8°C , protejat de lumină.

Stabilitatea fizico-chimică a soluției medicamentoase obținute după diluare în soluții perfuzabile (NaCl 0,9% și glucoză 5%) a fost demonstrată pentru 4 ore la temperatura camerei, în condiții normale de lumină, pentru probe reconstituite și păstrare timp de 12 ore, respectiv 24 de ore la $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ și apoi diluate.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul de păstrare după reconstituire și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C până la 8°C , exceptând cazul în care reconstituirea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru materiale citotoxice.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Potactasol

- Substanța activă este topotecan. Fiecare flacon conține 1 mg sau 4 mg topotecan (sub formă de clorhidrat). După reconstituire, 1 ml concentrat conține topotecan 1 mg.
- Celelalte componente sunt: manitol (E 421), acid tartric (E 334), acid clorhidric (E 507) și hidroxid de sodiu (vezi pct. 2).

Cum arată Potactasol și conținutul ambalajului

Potactasol este disponibil în flacoane din sticlă incoloră tip I, prevăzute cu dop din cauciuc bromobutilic gri și capsă din aluminiu închise cu capace din plastic detașabile. Flacoanele pot fi învelite sau nu într-o folie de protecție.

Flacoanele conțin topotecan 1 mg sau 4 mg.

Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islanda

Fabricant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

Bulevardul Ion Mihalache nr. 11

București

România

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Potactasol

INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZARE

Reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare

Înainte de administrarea în perfuzie, Potactasol pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituit cu un volum corespunzător de apă pentru preparate injectabile, după cum urmează:

- Potactasol 1 mg cu 1,1 ml apă pentru preparate injectabile (deoarece conține un surplus de substanță de 10%)
- Potactasol 4 mg cu 4 ml apă pentru preparate injectabile

În urma reconstituirii va rezulta un concentrat care conține topotecan 1 mg/ml. Acest concentrat (1 mg/ml) trebuie diluat suplimentar înainte de administrare.

Volumul de concentrat reconstituit, corespunzător dozei calculate pentru fiecare pacient în parte trebuie diluat suplimentar fie cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție de glucoză 5% g/v pentru a obține o concentrație finală a soluției pentru perfuzie cuprinsă între 25 și 50 micrograme/ml; de exemplu:

	Volumul pentru 25 micrograme/ml soluție	Volumul pentru 50 micrograme/ml soluție
1 ml soluție topotecan 1 mg/ml	Se adaugă 39 ml pentru a obține 40 ml	Se adaugă 19 ml pentru a obține 20 ml
4 ml soluție topotecan 1 mg/ml	Se adaugă 156 ml pentru a obține 160 ml	Se adaugă 76 ml pentru a obține 80 ml

Manipulare și eliminare

Trebuie aplicate procedurile obișnuite pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor anticanceroase, și anume:

- Personalul medical trebuie instruit în ceea ce privește reconstituirea și diluarea medicamentului.
- Femeile gravide din cadrul personalului medical nu vor manipula acest medicament.
- Personalul medical care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul reconstituirii și diluării îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.
- Toate obiectele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie strânse în saci de deșeuri cu risc crescut pentru a fi incinerate la temperatură mare.