

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 3 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare flacon unidoză de 1 ml conține topotecan 3 mg..

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

O soluție limpede, galben-pal până la portocaliu, cu un $\text{pH} \leq 1,2$.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Topotecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) la care reînceperea tratamentului cu terapia de primă linie nu este considerată adecvată (vezi pct. 5.1).

Topotecan în asociere cu cisplatina este indicat pentru tratamentul pacientelor cu carcinom de col uterin recidivant după radioterapie și al pacienților cu stadiul IVB de boală. Pacientele tratate anterior cu cisplatină, necesită un interval prelungit fără tratament, pentru a justifica tratamentul în asociere (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Când topotecan se utilizează în asociere cu cisplatina, trebuie consultate toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei.

Înainte de administrarea primei cure de topotecan, pacienții trebuie să aibă un număr de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ și o valoare a hemoglobinei $\geq 9 \text{ g/dl}$ (după transfuzie dacă este necesar).

Cancer pulmonar cu celule mici

Doza inițială

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

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este $\geq 9g/dl$ (după transfuzii, dacă este necesar).

Practica standard în oncologie cu privire la abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan împreună cu alte medicamente (cum ar fi FSC-G) fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții la care apare neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de șapte zile sau peste, 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).

De asemenea, dozele trebuie reduse în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$. În studiile clinice, administrarea de topotecan a fost întreruptă dacă doza a fost redusă la $1,0 \text{ mg/m}^2$ și a fost necesară o reducere în continuare a dozei ca urmare a reacțiilor adverse.

Cancer de col uterin

Doza inițială

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

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este $\geq 9 \text{ g/dl}$ (după transfuzii, dacă este necesar).

Practica standard în oncologie cu privire la abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea de topotecan împreună cu alte medicamente (cum ar fi FSC-G) fie reducerea dozelor pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

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

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

Dozele la pacienții cu insuficiență renală

Monoterapie (cancer pulmonar cu celule mici)

Nu sunt disponibile suficiente date pentru a face recomandări la pacienții cu clearance al creatininei $< 20 \text{ ml/min}$. Date limitate indică faptul că trebuie redusă doza la pacienții cu insuficiență renală moderată. Doza de topotecan recomandată în monoterapie la pacienții cu cancer ovarian sau cancer pulmonar cu celule mici, și având un clearance al creatininei între 20 și 39 ml/min este de $0,75 \text{ mg/m}^2$ și zi, cinci zile consecutive.

Terapie asociată (cancer de col uterin)

În studiile clinice în care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină pentru tratamentul cancerului cervical, terapia s-a inițiat doar la pacienții cu creatinină serică $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Dacă, în timpul tratamentului asociat cu topotecan/cisplatină, creatinina serică depășește $1,5 \text{ mg/dl}$, se recomandă să se

consulte toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei, privind recomandările pentru reducerea dozei de cisplatină/continuarea tratamentului. Dacă tratamentul cu cisplatină se întrerupe, nu există suficiente date cu privire la continuarea monoterapiei cu topotecan la pacienții cu cancer cervical.

Copii și adolescenți

Experiența utilizării medicamentului la copii este limitată, prin urmare, nu se pot face recomandări cu privire la tratamentul cu topotecan la acest grup de vârstă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Utilizarea topotecan trebuie restrânsă la unitățile specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice, iar acest medicament trebuie administrat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei (vezi pct. 6.6).

Concentrația de topotecan în flaconul de 1 ml este mai mare (3 mg/ml) decât în cazul altor medicamente pe bază de topotecan. Este important ca Topotecan Eagle să fie diluat suplimentar înainte de utilizare (vezi pct. 6.6).

Concentrația trebuie luată în considerare, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

Topotecan Eagle conține o concentrație de doză mai mare (3 mg/ml) decât alte medicamente pe bază de topotecan pentru perfuzie intravenoasă (de obicei, 1 mg/ml). Topotecan Eagle trebuie diluat până se atinge o concentrație finală cuprinsă între 25 µg/ml și 50 µg/ml (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare).

4.3 Contraindicații

Topotecan este contraindicat la pacienții/paciențele care

- au antecedente de hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- alăptează (vezi pct. 4.6)
- au deja mielosupresie severă înainte de începerea primei cure, evidențiată printr-un număr de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ la momentul inițial.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Topotecan Eagle necesită o diluare adecvată înainte de utilizare. Concentrația de topotecan din Topotecan Eagle difere de cea a altor medicamente pe bază de topotecan (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni suplimentare de diluare).

Concentrația trebuie luată în considerare, în caz contrar, se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

Topotecan Eagle conține o concentrație de doză mai mare (3 mg/ml) decât alte medicamente pe bază de topotecan pentru perfuzie intravenoasă (de obicei, 1 mg/ml). Topotecan Eagle trebuie diluat până se atinge o concentrație finală cuprinsă între 25 µg/ml și 50 µg/ml (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare).

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

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

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

Administrarea de topotecan a fost asociată cu raportări de boli pulmonare interstițiale (BPI), din care câteva s-au finalizat cu deces (vezi pct. 4.8). Factorii de risc preexistenți includ un istoric de boală pulmonară interstițială (BPI), fibroză pulmonară, cancer pulmonar, expunere toracică la radiații și utilizarea medicamentelor pneumotoxice și/sau a factorilor de stimulare a coloniilor. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare ce pot indica prezența unei BPI (de exemplu, tuse, febră, dispnee și/sau hipoxie), iar administrarea topotecanului trebuie întreruptă dacă se confirmă un nou diagnostic de BPI.

Topotecan în monoterapie și topotecan în asociere cu cisplatina sunt în mod frecvent asociați cu trombocitopenie relevantă clinic. Acest fapt trebuie luat în considerare când se prescrie topotecan, de exemplu în cazul în care pacienții cu risc crescut de sângerare tumorală devin posibili subiecți ai terapiei.

Așa cum era de așteptat, pacienții cu scor al stării generale alterat ($SG > 1$) au o rată mai scăzută de răspuns și o incidență mai mare a complicațiilor cum ar fi febră, infecție și sepsis (vezi pct. 4.8). Evaluarea exactă a stării generale la momentul administrării terapiei este importantă, pentru a fi siguri că starea pacienților nu s-a alterat până la un scor al stării generale de 3.

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește utilizarea topotecanului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 20 ml/min) sau cu insuficiență hepatică severă (bilirubină plasmatică ≥ 10 mg/dl) datorată cirozei. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la aceste categorii de pacienți.

Unui număr mic de pacienți cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) li s-a administrat topotecan intravenos în doze de $1,5 \text{ mg/m}^2$ timp de cinci zile, o dată la trei săptămâni. S-a observat reducerea clearance-ului topotecanului. Totuși, nu sunt disponibile suficiente date pentru a face recomandări la această grupă de pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune farmacocinetică *in vivo* la om.

Topotecanul nu inhibă enzimele P450 la om (vezi pct. 5.2). La populația de pacienți dintr-un studiu cu administrare intravenoasă, administrarea concomitentă de granisetron, ondansetron, morfină sau corticosteroizi nu a părut să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii topotecanului total (forma activă și inactivă).

În cazul asocierii topotecanului cu alte medicamente chimioterapice, ar putea fi necesară reducerea dozelor fiecărui medicament pentru a ameliora toleranța. Totuși, în cazul tratamentului asociat cu derivați de platină, există o interacțiune diferită în funcție de succesiunea administrării, adică de administrarea derivatului de platină în ziua 1 sau în ziua 5 a curei cu topotecan. Dacă cisplatina sau carboplatina se administrează în ziua 1 a curei cu topotecan, trebuie administrată o doză mai scăzută din fiecare medicament, pentru ameliorarea toleranței comparativ cu doza din fiecare medicament care poate fi administrată dacă derivatul de platină se administrează în ziua 5 a curei cu topotecan.

Când la 13 paciente cu cancer ovarian li s-a administrat topotecan ($0,75 \text{ mg/m}^2$ de suprafață corporală și zi, timp de 5 zile) și cisplatină (60 mg/m^2 și zi în Ziua 1), în ziua 5 a fost observată o ușoară creștere a ASC (12 %, $n=9$) și $C_{\max}$ (23 %, $n=11$). Se consideră că această creștere este puțin probabil să aibă relevanță clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Similar altor medicamente chimioterapice citotoxice, trebuie utilizate metode contraceptive eficace în cazul tratării cu topotecan al oricărui dintre parteneri.

Femei aflate la vârsta fertilă

În studiile preclinice s-a demonstrat că topotecanul determină letalitate embrio-fetală și malformații (vezi pct. 5.3). Similar altor medicamente citotoxice, topotecan poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, de aceea femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe parcursul terapiei cu topotecan.

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

Topotecan este contraindicat în perioada de alăptare (vezi pct. 4.3). Deși nu se știe dacă topotecanul este excretat în laptele uman, alăptarea trebuie întreruptă în momentul inițierii terapiei.

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, topotecan 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 referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este necesară precauție în cazul conducerii vehiculelor și al folosirii utilajelor dacă fatigabilitatea și astenia persistă.

4.8 Reacții adverse

În studii de stabilire a dozei care au inclus 523 de pacienți cu recidivă de cancer ovarian și 631 de pacienți cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici, 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 cumulativă hematologică sau non-hematologică.

Profilul evenimentelor adverse pentru topotecan administrat în asociere cu cisplatina în studii clinice efectuate la pacienți cu cancer cervical este similar cu cel observat pentru monoterapia cu topotecan. Toxicitatea hematologică cumulativă a fost mai mică la pacienții tratați cu topotecan în asociere cu cisplatina, în comparație cu monoterapia cu topotecan, dar mai mare decât în cazul tratamentului cu cisplatina.

Evenimente adverse suplimentare s-au observat când topotecanul a fost administrat în asociere cu cisplatina; în orice caz, aceste evenimente au fost observate în monoterapia cu cisplatina și nu sunt atribuibile topotecanului. Pentru lista completă a evenimentelor adverse asociate utilizării cisplatinei, trebuie consultate informațiile referitoare la prescrierea acesteia.

Datele complete referitoare la siguranța topotecan administrat în monoterapie sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută (toate evenimentele raportate). Frecvența evenimentelor este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$),

rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), incluzând și raportările izolate și cele cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: neutropenie febrilă, neutropenie (vezi Tulburări gastro-intestinale), trombocitopenie, anemie, leucopenie

Frecvente: pancitopenie

Cu frecvență necunoscută: sângerări severe (asociate cu trombocitopenie)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: boală pulmonară interstițială (unele cazuri au fost fatale)

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață, vărsături și diaree (toate pot fi severe), constipație, dureri abdominale^{1*} și mucozită.

^{1*}Apariția cazurilor de colită neutropenică, inclusiv colită neutropenică finalizată cu deces a fost raportată ca o complicație a neutropeniei induse de topotecan (vezi pct. 4.4)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: alopecie

Frecvente: prurit

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: anorexie (care poate fi severă)

Infecții și infestări

Foarte frecvente: infecții

Frecvente: sepsis²

² Au fost raportate decese cauzate de sepsis la pacienții tratați cu topotecan (vezi pct. 4.4)

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: pirexie, astenie, fatigabilitate

Frecvente: stare generală de rău

Foarte rare: extravazare^{3*}

^{3*}Extravazarea a fost raportată foarte rar. Reacțiile au fost ușoare și nu au necesitat în general terapie specifică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente: reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii

Rare: reacție anafilactică, angioedem, urticarie

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: hiperbilirubinemie

Incidența evenimentelor adverse enumerate mai sus poate fi mai mare la pacienții cu scor al stării generale alterat (vezi pct. 4.4).

Frecvențele asociate cu evenimentele adverse hematologice și non-hematologice 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 a fost observată la 55 % dintre pacienți, cu durată $\geq$ șapte zile la 20 %, iar per ansamblu a fost observată la 27 % dintre pacienți (39 % dintre cure). Asociat cu neutropenia severă, a apărut febra sau infecția la 16 % dintre pacienți în timpul primei cure, iar per ansamblu la 23 % dintre pacienți (62 % dintre cure). 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 % dintre cure, per ansamblu. 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 % dintre cure) a apărut febră și la 26 % (9 % dintre cure) au apărut infecții. În plus, la 5 % dintre toți pacienții tratați (1 % dintre cure) a apărut sepsisul (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie: severă (număr de trombocite mai mic de $25 \times 10^9/l$) la 25 % dintre pacienți (8 % dintre cure); moderată (număr de trombocite între $25,0$ și $50,0 \times 10^9/l$) la 25 % dintre pacienți (15 % dintre cure). 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. S-a administrat masă trombocitară la 4 % dintre cure. Au fost raportate mai puțin frecvent complicații semnificative ale trombocitopeniei, inclusiv decese datorate sângerărilor tumorale.

Anemie: moderată spre severă ($Hb \leq 8,0$ g/dl) la 37 % dintre pacienți (14 % dintre cure). S-au administrat transfuzii cu masă eritrocitară la 52 % dintre pacienți (21 % dintre cure).

Non- hematologice

Reacții adverse non-hematologice raportate frecvent au fost cele gastro-intestinale cum ar fi greața (52 %), vărsăturile (32 %) și diareea (18 %), constipația (9 %) și mucozita (14 %). Incidența greței, vărsăturilor, diareei și mucozitei severe (de grad 3 sau 4) a fost de 4 %, 3 %, 2 % și, respectiv, 1 %.

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

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

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

Alte evenimente severe care au apărut la pacienți și care au fost înregistrate ca legate sau posibil legate de tratamentul cu topotecan au fost anorexia (12 %), starea generală de rău (3 %) și hiperbilirubinemia (1 %).

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

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu topotecan. Principalele complicații ale supradozajului sunt de așteptat să fie supresia medulară și mucozita.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antineoplazice: codul ATC: L01XX17

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

Cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) recidivat

Un studiu de fază a III-a (studiul 478) a comparat topotecan administrat pe cale orală plus utilizarea celor mai bune măsuri de susținere (BMS) (n=71) cu utilizarea doar de 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 + BMS, 90 de zile în cazul BMS) și la care reînceperea tratamentului cu chimioterapie intravenos nu a fost considerată adecvată. Grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS a înregistrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic în ce privește supraviețuirea globală, în comparație cu grupul BMS ($p = 0,0104$). 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 (ÎI 95 % : 0,45 ; 0,90). Valoarea mediană a supraviețuirii la pacienții tratați cu topotecan + BMS a fost de 25,9 săptămâni (ÎI 95 % 18,3; 31,6), comparativ cu 13,9 săptămâni (ÎI 95 % 11,1; 18,6) la pacienții care au primit doar BMS ($p=0,0104$).

Rapoartele asupra propriilor simptome, efectuate de către pacienți cu ajutorul unei metode deschise de evaluare, au arătat o tendință constantă de ameliorare a simptomelor sub tratamentul cu topotecan administrat pe cale orală + BMS.

Un studiu de Fază 2 (Studiul 065) și un studiu de Fază 3 (Studiul 396) au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea topotecanului administrat pe cale orală, comparativ cu cea a topotecanului administrat pe cale intravenoasă, în rândul pacienților care suferiseră o recidivă după mai mult de 90 zile de la terminarea unui regim anterior de chimioterapie (vezi Tabelul 1). În rapoartele asupra propriilor simptome efectuate de către pacienți cu ajutorul unei scale de evaluare deschise a simptomelor în fiecare dintre aceste două studii, administrarea orală și cea intravenoasă a topotecan au fost asociate cu o ameliorare similară a simptomelor la pacienții cu CPCM sensibil, recidivant.

Tabelul 1. Rezumat al supraviețuirii, ratei de răspuns și timpului scurs până la apariția progresiei bolii înregistrate în rândul pacienților cu CPCM la care s-a administrat topotecan pe cale orală, respectiv pe cale intravenoasă

	Studiul 065		Studiul 396	
	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Supraviețuirea mediană (săptămâni) (Î 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 (Î 95 %)	0,88 (0,59 – 1,31)		0,88 (0,7 – 1,14)	
Rata de răspuns (%) (Î 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 (Î 95 %)	8,3 (-6,6 – 23,1)		-3,6 (-12,6 – 5,5)	
Timpul median scurs până la apariția progresiei bolii (săptămâni) (Î 95 %)	14,9 (8,3 – 21,3)	13,1 (11,6 – 18,3)	11,9 (7 – 14,1)	14,6 (13,3 – 18,9)
Risc relativ (Î 95 %)	0,90 (0,60 – 1,35)		1,21 (0,96 – 1,53)	

N = numărul total de pacienți tratați

Î = interval de încredere

Într-un alt studiu randomizat de fază a III-a care a comparat topotecanul intravenos cu ciclofosamidă, adriamicină (doxorubicină) și vincristină (CAV) la pacienți cu recidivă a CPCM sensibil, rata de răspuns global a fost de 24,3 % în cazul topotecanului comparativ cu 18,3 % în lotul cu CAV. Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost similară între cele două loturi (13,3 săptămâni și, respectiv, 12,3 săptămâni). Valorile mediane ale supraviețuirii pentru cele două loturi au fost de 25,0 și, respectiv, 24,7 săptămâni. Riscul relativ în cazul supraviețuirii cu topotecan i.v comparativ cu CAV a fost de 1,04 (Î 95 %: 0,78 - 1,40).

Rata de răspuns la topotecan în cadrul programului combinat referitor la cancerul pulmonar cu celule mici (n=480) la pacienții cu recidivă sensibili la terapia de primă linie a fost de 20,2 %. Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 30,3 săptămâni (Î 95 %: 27,6; 33,4).

La o populație de pacienți cu CPCM refractar (care nu răspunde la terapia de primă linie), rata de răspuns la topotecan a fost de 4,0 %.

Cancer de col uterin

Într-un studiu randomizat, comparativ, de fază III, condus de Grupul de Oncologie Ginecologică (GOOG-75), 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 în fază IVB, acolo unde tratamentul curativ chirurgical și/sau iradierea nu au fost considerate potrivite. Asocierea de topotecan și cisplatină a oferit un beneficiu semnificativ statistic în supraviețuirea globală în comparație cu monoterapia cu cisplatină, după ajustarea analizelor intermediare (Log-rank p=0,033).

Tabelul 2. Studiul rezultatelor din Studiul GOG-0179

Populația ITT		
	Cisplatină 50 mg/m ² Z. 1 C. 21 zile.	Cisplatină 50 mg/m ² Z. 1 + Topotecan 0,75 mg/m ² Zx3 C. 21 zile
Supraviețuire (luni)	(n= 146)	(n = 147)
Valoare mediană (Î 95 %)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Risc relativ (Î 95 %)	0,76 (0,59-0,98)	
Valoarea Log rank p	0,033	
Paciente care nu au făcut anterior Chimioradioterapie cu Cisplatină		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Supraviețuire (luni)	(n= 46)	(n = 44)
Valoare mediană (Î 95 %.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,5, 19,7)
Risc relativ (Î 95 %)	0,51 (0,31, 0,82)	
Paciente care au facut anterior Chimioradioterapie cu Cisplatină		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Supraviețuire (luni)	(n= 72)	(n = 69)
Valoare mediană (Î 95 %.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Risc relativ (Î 95 %)	0,81 (0,59, 1,21)	

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

Copii și adolescenți

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

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la copii (n=108, vârste cuprinse între câteva luni până la 16 ani) cu tumori solide recidivante sau progresive, a fost administrat topotecan într-o doză inițială de 2,0 mg/m² de suprafața corporală și zi, 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, depinzând de răspunsul la terapie. Tipurile de tumori au inclus Sarcom Ewing/ tumoră primitivă neuroectodermală, neuroblastom, osteoblastom, rabdomiosarcom. Activitatea antitumorală a fost demonstrată în principal la pacienții cu neuroblastom. Toxicitatea topotecanului la pacienții copii și adolescenți cu tumori solide recidivante și refractare a fost similară cu cea observată retrospectiv la pacienții adulți. În acest studiu, la patruzeci și șase de pacienți (43 %) s-a administrat FSC-G în până la 192 (42,1 %) din cure; șasezeci și cinci de pacienți (60 %) au primit transfuzie de masă eritrocitară și cincizeci (46 %) transfuzie de masă trombocitară, în 139 și respectiv 159 din cure (30,5 % și respectiv 34,9 %). Într-un studiu de farmacocinetică la copii și adolescenți cu tumori solide refractare, doza maximă tolerată (DMT), bazată pe mielosupresie ca toxicitate care limitează doza, a fost stabilită la 2,0 mg/m² și zi asociat cu FSC-G și 1,4 mg/m² și zi fără FSC-G (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă zilnică de topotecan în doze de 0,5 – 1,5 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 30 de minute timp de cinci zile, s-a observat un clearance plasmatic crescut al topotecanului de 62 l/oră (DS 22), corespunzător cu aproximativ 2/3 din fluxul sanguin hepatic. De asemenea, topotecan a prezentat și un volum mare de distribuție, 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 curbă 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 multiple. Studiile preclinice arată că legarea topotecanului de proteinele plasmatică este scăzută (35 %), iar distribuția între celulele sanguine și plasmă a fost relativ omogenă.

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 mai puțin de 10 % din eliminarea topotecanului. Un metabolit N-demetilat, care s-a demonstrat că are activitate similară sau mai redusă față de compusul nemodificat într-un test pe celule, a fost identificat în urină, plasmă și fecale. Raportul mediu dintre ASC a metabolitului și a compusului inițial a fost mai mic de 10 % atât pentru topotecanul total, cât și pentru topotecanul sub formă de lactonă. În urină, a fost identificat un metabolit O-glucuronidat al topotecanului și topotecanului N-demetilat.

Recuperarea globală a substanțelor care provin din medicament după administrarea a cinci doze zilnice de topotecan a fost între 71 și 76 % din doza administrată intravenos. Aproximativ 51 % a fost eliminată urinar sub formă de topotecan și 3 % sub formă de topotecan N-demetilat. Eliminarea fecală a topotecanului total este de 18 %, iar eliminarea fecală a topotecanului N-demetilat este de 1,7 %. Global, metabolitul N-demetilat reprezintă mai puțin de 7 % (între 4-9 %) din totalul substanțelor care provin din medicament întâlnite în urină și fecale. Topotecan-O-glucuronid și N-demetil-topotecan-O-glucuronid din urină au reprezentat mai puțin de 2 %.

Datele obținute *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică formarea în cantități mici a topotecan N-demetilat. *In vitro*, topotecanul nu a inhibat enzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, sau CYP4A și nici nu a inhibat enzimele citosolice umane dihidropirimidina sau xantin-oxidaza.

Când se administrează 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/h și m² comparativ cu 21,3 l/h și m² [n=9]) (vezi pct. 4.5).

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) a scăzut la aproximativ 67 % comparativ cu un lot de pacienți de control. Timpul de înjumătățire plasmatică al topotecanului a crescut cu aproximativ 30 %, dar nu s-a înregistrat vreo 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 de control.

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

În cadrul populației unui studiu, mai mulți factori, incluzând vârsta, greutatea și prezența ascitei nu au avut nici un efect semnificativ asupra clearance-ului total al topotecanului (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 două studii. Într-unul din studii s-a administrat o doză ce a variat între 1,4 mg/ m² până la 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 refractare. Al doilea studiu a inclus doze cuprinse între 2,0 mg/ m² până la 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 aparente între farmacocinetica topotecanului la copii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide sau cu leucemie, dar datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii finale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ca urmare a mecanismului său de acțiune, topotecanul este genotoxic pentru celulele de mamifere (celulele limfomului de șoarece și limfocitele umane) *in vitro* și pentru celulele din măduva osoasă de șoarece *in vivo*. A fost evidențiat, de asemenea, faptul că topotecanul determină letalitate embrio-fetală 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 super-ovulație și o ușoară creștere a incidenței pierderii sarcinii în perioada de pre-implantare.

Nu a fost studiat potențialul carcinogen al topotecanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric (E507) (pentru reglarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon înainte de deschidere
18 luni.

Soluție diluată

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 20°C - 25°C și în condiții de iluminat ambiental.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Flaconul trebuie păstrat în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului deschis și diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Concentrat de 1 ml în flacon de sticlă transparentă de tip 1, prevăzut cu dop din cauciuc butilic gri și sigiliu de aluminiu cu capac „flip-off” albastru din polipropilenă și cu manșon inelar galben. Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

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

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

Instrucțiuni de diluare

Concentrația trebuie luată în considerare, în caz contrar, se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

Topotecan Eagle concentrat este limpede, are culoarea galben deschis până la portocaliu și conține 3 mg/ml de topotecan, care reprezintă o concentrație mai mare decât cea din alte medicamente pe bază de topotecan pentru perfuzie intravenoasă.

Utilizatorul este rugat să raporteze orice eroare de medicație.

Următoarele tabele de dozare trebuie utilizate ca referință:

Instrucțiuni de preparare pentru administrarea intravenoasă în cancerul pulmonar cu celule mici

Suprafață corporală (m ²)	Pentru doza recomandată „1,5 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „1,25 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „1,0 mg/m ² ”	
	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Instrucțiuni de preparare pentru administrarea intravenoasă în cancerul de col uterin

Suprafață corporală (m ²)	Pentru doza recomandată „0,75 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „0,60 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „0,45 mg/m ² ”	
	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (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

Diluarea suplimentară a Topotecan Eagle este necesară fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% masă/volum), fie cu soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5% masă/volum) pentru a atinge o concentrație finală de topotecan cuprinsă între 25 µg/ml și 50 µg/ml în soluția perfuzabilă administrată pacientului. Diluarea trebuie efectuată în condiții aseptice stricte (de exemplu, un banc LAF).

Eliminarea reziduurilor

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml este pentru o singură administrare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DETINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/744/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22/12/2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 3 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare flacon multidoză de 5 ml conține topotecan 15 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

O soluție limpede, galben-pal până la portocaliu, cu un $\text{pH} \leq 1,2$.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Topotecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) la care reînceperea tratamentului cu terapia de primă linie nu este considerată adecvată (vezi pct. 5.1).

Topotecan în asociere cu cisplatina este indicat pentru tratamentul pacientelor cu carcinom de col uterin recidivant după radioterapie și al pacienților cu stadiul IVB de boală. Pacientele tratate anterior cu cisplatină, necesită un interval prelungit fără tratament, pentru a justifica tratamentul în asociere (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Când topotecan se utilizează în asociere cu cisplatina, trebuie consultate toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei.

Înainte de administrarea 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (după transfuzie dacă este necesar).

Cancer pulmonar cu celule mici

Doza inițială

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

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este $\geq 9g/dl$ (după transfuzii, dacă este necesar).

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

Dacă se alege reducerea dozelor la pacienții la care apare neutropenie severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) cu durată de șapte zile sau peste, sau neutropenie severă asociată cu febră sau infecții sau în 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).

De asemenea, dozele trebuie reduse în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$. În studiile clinice, administrarea de topotecan a fost întreruptă dacă doza a fost redusă la $1,0 \text{ mg/m}^2$ și a fost necesară o reducere în continuare a dozei ca urmare a reacțiilor adverse.

Cancer de col uterin

Doza inițială

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

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie administrat din nou decât dacă numărul de neutrofile este $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar concentrația de hemoglobină este $\geq 9g/dl$ (după transfuzii, dacă este necesar).

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

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

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

Dozele la pacienții cu insuficiență renală

Monoterapie (cancer pulmonar cu celule mici)

Nu sunt disponibile suficiente date pentru a face recomandări la pacienții cu clearance al creatininei $< 20 \text{ ml/min}$. Date limitate indică faptul că trebuie redusă doza la pacienții cu insuficiență renală moderată. Doza de topotecan recomandată în monoterapie la pacienții cu cancer ovarian sau cancer pulmonar cu celule mici, și având un clearance al creatininei între 20 și 39 ml/min este de $0,75 \text{ mg/m}^2$ și zi, cinci zile consecutive.

Terapie asociată (cancer de col uterin)

În studiile clinice în care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină pentru tratamentul cancerului cervical, terapia s-a inițiat doar la pacienții cu creatinină serică $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$. Dacă, în timpul tratamentului asociat cu topotecan/cisplatină, creatinina serică depășește $1,5 \text{ mg/dl}$, se recomandă să se

consulte toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei, privind recomandările pentru reducerea dozei de cisplatină/continuarea tratamentului. Dacă tratamentul cu cisplatină se întrerupe, nu există suficiente date cu privire la continuarea monoterapiei cu topotecan la pacienții cu cancer cervical.

Copii și adolescenți

Experiența utilizării medicamentului la copii este limitată, prin urmare nu se pot face recomandări cu privire la tratamentul cu topotecan la acest grup de vârstă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Utilizarea topotecan trebuie restrânsă la unitățile specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice, iar acest medicament trebuie administrat doar sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei (vezi pct. 6.6).

Concentrația de topotecan în flaconul de 5 ml este mai mare (3 mg/ml) decât în cazul altor medicamente pe bază de topotecan. Este important ca Topotecan Eagle să fie diluat suplimentar înainte de utilizare (vezi pct. 6.6).

Concentrația trebuie luată în considerare, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

Topotecan Eagle conține o concentrație de doză mai mare (3 mg/ml) decât alte medicamente pe bază de topotecan pentru perfuzie intravenoasă (de obicei, 1 mg/ml). Topotecan Eagle trebuie diluat până se atinge o concentrație finală cuprinsă între 25 µg/ml și 50 µg/ml (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare).

4.3 Contraindicații

Topotecan este contraindicat la pacienții/pacientele care

- au antecedente de hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- alăptează (vezi pct. 4.6)
- au deja mielosupresie severă înainte de începerea primei cure, evidențiată printr-un număr de neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$ și/sau de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ la momentul inițial.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Topotecan Eagle necesită o diluare adecvată înainte de utilizare. Concentrația de topotecan din Topotecan Eagle difere de cea a altor medicamente pe bază de topotecan (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni suplimentare de diluare).

Concentrația trebuie luată în considerare, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

Topotecan Eagle conține o concentrație de doză mai mare (3 mg/ml) decât alte medicamente pe bază de topotecan pentru perfuzie intravenoasă (de obicei, 1 mg/ml). Topotecan Eagle trebuie diluat până se atinge o concentrație finală cuprinsă între 25 µg/ml și 50 µg/ml (vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni de diluare).

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

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

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

Administrarea de topotecan a fost asociată cu raportări de boli pulmonare interstițiale (BPI), din care câteva s-au finalizat cu deces (vezi pct. 4.8). Factorii de risc preexistenți includ un istoric de boală pulmonară interstițială (BPI), fibroză pulmonară, cancer pulmonar, expunere toracică la radiații și utilizarea medicamentelor pneumotoxice și/sau a factorilor de stimulare a coloniilor. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor pulmonare ce pot indica prezența unei BPI (de exemplu tuse, febră, dispnee și/sau hipoxie), iar administrarea topotecanului trebuie întreruptă dacă se confirmă un nou diagnostic de BPI.

Topotecan în monoterapie și topotecan în asociere cu cisplatina sunt în mod frecvent asociați cu trombocitopenie relevantă clinic. Acest fapt trebuie luat în considerare când se prescrie topotecan, de exemplu în cazul în care pacienții cu risc crescut de sângerare tumorală devin posibili candidați ai terapiei.

Așa cum era de așteptat, pacienții cu scor al stării generale alterat ($SG > 1$) au o rată mai scăzută de răspuns și o incidență mai mare a complicațiilor cum ar fi febră, infecție și sepsis (vezi pct. 4.8). Evaluarea exactă a stării generale la momentul administrării terapiei este importantă, pentru a fi siguri că starea pacienților nu s-a alterat până la un scor al stării generale de 2.

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește utilizarea topotecanului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 20 ml/min) sau cu insuficiență hepatică severă (bilirubină plasmatică ≥ 10 mg/dl) datorată cirozei. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la aceste categorii de pacienți.

Unui număr mic de pacienți cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) li s-au administrat topotecan intravenos în doze de $1,5 \text{ mg/m}^2$ timp de cinci zile, o dată la trei săptămâni. S-a observat reducerea clearance-ului topotecanului. Totuși, nu sunt disponibile suficiente date pentru a face recomandări la această grupă de pacienți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune farmacocinetică *in vivo* la om.

Topotecanul nu inhibă enzimele P450 la om (vezi pct. 5.2). La populația de pacienți dintr-un studiu cu administrare intravenoasă, administrarea concomitentă de grisetron, ondansetron, morfină sau corticosteroizi nu a părut să aibă un efect semnificativ asupra farmacocineticii topotecanului total (forma activă și inactivă).

În cazul asocierii topotecanului cu alte medicamente chimioterapice, ar putea fi necesară reducerea dozelor fiecărui medicament pentru a ameliora toleranța. Totuși, în cazul tratamentului asociat cu derivati de platină, există o interacțiune diferită în funcție de succesiunea administrării, adică de administrarea derivatului de platină în ziua 1 sau în ziua 5 a curei cu topotecan. Dacă cisplatina sau carboplatina se administrează în ziua 1 a curei cu topotecan, trebuie administrată o doză mai scăzută din fiecare medicament, pentru ameliorarea toleranței comparativ cu doza din fiecare medicament care poate fi administrată dacă derivatul de platină se administrează în ziua 5 a curei cu topotecan.

Când la 13 paciente cu cancer ovarian li s-a administrat topotecan ($0,75 \text{ mg/m}^2$ de suprafață corporală și zi, timp de 5 zile) și cisplatina (60 mg/m^2 și zi în Ziua 1), în ziua 5 a fost observată o ușoară creștere a ASC (12 %, $n=9$) și $C_{\max}$ (23 %, $n=11$). Se consideră că această creștere este puțin probabil să aibă relevanță clinică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Similar altor medicamente chimioterapice citotoxice, trebuie utilizate metode contraceptive eficace în cazul tratării cu topotecan al oricăruia dintre parteneri.

Femei aflate la vârsta fertilă

În studiile preclinice s-a demonstrat că topotecanul determină letalitate embrio-fetală și malformații (vezi pct. 5.3). Similar altor medicamente citotoxice, topotecan poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, de aceea femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide pe parcursul terapiei cu topotecan.

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

Topotecan este contraindicat în perioada de alăptare (vezi pct. 4.3). Deși nu se știe dacă topotecanul este excretat în laptele uman, alăptarea trebuie întreruptă în momentul inițierii terapiei.

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, topotecan 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 referitoare la efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este necesară precauție în cazul conducerii vehiculelor și al folosirii utilajelor dacă fatigabilitatea și astenia persistă.

4.8 Reacții adverse

În studii de stabilire a dozei care au inclus 523 de pacienți cu recidivă de cancer ovarian și 631 de pacienți cu recidivă de cancer pulmonar cu celule mici, 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 cumulativă hematologică sau non-hematologică.

Profilul evenimentelor adverse pentru topotecan administrat în asociere cu cisplatina în studii clinice efectuate la pacienți cu cancer cervical este similar cu cel observat pentru monoterapia cu topotecan. Toxicitatea hematologică cumulativă a fost mai mică la pacienții tratați cu topotecan în asociere cu cisplatina în comparație cu monoterapia cu topotecan, dar mai mare decât în cazul tratamentului cu cisplatina.

Evenimente adverse suplimentare s-au observat când topotecanul a fost administrat în asociere cu cisplatina; în orice caz, aceste evenimente au fost observate în monoterapia cu cisplatina și nu sunt atribuibile topotecanului. Pentru lista completă a evenimentelor adverse asociate utilizării cisplatinei, trebuie consultate informațiile referitoare la prescrierea acesteia.

Datele complete referitoare la siguranța topotecan administrat în monoterapie sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută (toate evenimentele raportate). Frecvența evenimentelor este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ până la $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10.000$ până la $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$), incluzând și raportările izolate și pe cele cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: neutropenie febrilă, neutropenie (vezi Tulburări gastro-intestinale), trombocitopenie, anemie, leucopenie

Frecvente: pancitopenie

Cu frecvență necunoscută: sângerări severe (asociate cu trombocitopenie)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: boală pulmonară interstițială (unele cazuri au fost fatale)

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață, vărsături și diaree (toate pot fi severe), constipație, dureri abdominale¹, și mucozită

¹*Apariția cazurilor de colită neutropenică, inclusiv colită neutropenică finalizată cu deces a fost raportată ca o complicație a neutropeniei induse de topotecan (vezi pct. 4.4)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: alopecie

Frecvente: prurit

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: anorexie (care poate fi severă)

Infecții și infestări

Foarte frecvente: infecții

Frecvente: sepsis²

²Au fost raportate decese cauzate de sepsis la pacienții tratați cu topotecan (vezi pct. 4.4)

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: pirexie, astenie, fatigabilitate

Frecvente: stare generală de rău

Foarte rare: extravazare^{3*}

^{3*}Extravazarea a fost raportată foarte rar. Reacțiile au fost ușoare și nu au necesitat în general terapie specifică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvente: reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii

Rare: reacție anafilactică, angioedem, urticarie

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: hiperbilirubinemie

Incidența evenimentelor adverse enumerate mai sus poate fi mai mare la pacienții cu scor al stării generale alterat (vezi pct. 4.4).

Frecvențele asociate cu evenimentele adverse hematologice și non-hematologice 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 a fost observată la 55 % dintre pacienți, cu durată $\geq$ șapte zile la 20 %, iar per ansamblu a fost observată la 70 % dintre pacienți (39 % dintre cure). Asociat cu neutropenia severă, a apărut febra sau infecția la 16 % dintre pacienți în timpul primei cure, iar per ansamblu la 23 % dintre pacienți (6 % dintre cure). Valoarea mediană a timpului până la apariția neutropeniei severe a fost de nouă zile, iar valoarea mediană a duratei acestora a fost de șapte zile. Neutropenia severă a avut o durată mai mare de șapte zile în 11 % dintre cure, per ansamblu. 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 % dintre cure) a apărut febră și la 26 % (9 % dintre cure) au apărut infecții. În plus, la 5 % dintre toți pacienții tratați (1 % dintre cure) a apărut sepsisul (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie: severă (număr de trombocite mai mic de $25 \times 10^9/l$) la 25 % dintre pacienți (8 % dintre cure); moderată (număr de trombocite între $25,0$ și $50,0 \times 10^9/l$) la 25 % dintre pacienți (15 % dintre cure). Valoarea mediană a timpului până la apariția trombocitopeniei severe a fost de 15 zile, iar valoarea mediană a duratei acestora a fost de cinci zile. S-a administrat masă trombocitară la 4 % dintre cure. Au fost raportate mai puțin frecvent complicații semnificative ale trombocitopeniei, inclusiv decese datorate sângerărilor tumorale..

Anemie: moderată spre severă ($Hb \leq 8,0$ g/dl) la 37 % dintre pacienți (14 % dintre cure). S-au administrat transfuzii cu masă eritrocitară la 52 % dintre pacienți (21 % dintre cure).

Non-hematologice

Reacții adverse non-hematologice raportate frecvent au fost cele gastro-intestinale cum ar fi greața (52 %), vărsăturile (32 %) și diareea (18 %), constipația (9 %) și mucozita (14 %). Incidența greței, vărsăturilor, diareei și mucozitei severe (de grad 3 sau 4) a fost de 4 %, 3 %, 2 % și, respectiv, 1 %.

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

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

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

Alte evenimente severe care au apărut la pacienți și care au fost înregistrate ca legate sau posibil legate de tratamentul cu topotecan au fost anorexia (12 %), starea generală de rău (3 %) și hiperbilirubinemia (1 %).

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

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot cunoscut pentru supradozajul cu topotecan. Principalele complicații ale supradozajului sunt de așteptat să fie supresia medulară și mucozita.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antineoplazice: codul ATC: L01XX17

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. Topotecan inhibă topoizomeraza-I prin stabilizarea complexului covalent format de enzimă și ADN-ul monocatenar, care reprezintă un mediator al mecanismului catalitic. Rezultatele la nivel celular ale inhibării topoizomerazei-I de către topotecan sunt reprezentate de inducerea de rupturi ale ADN-ului monocatenar asociat cu proteine.

Cancer pulmonar cu celule mici (CPCM) recidivat

Un studiu de fază a III-a (studiul 478) a comparat topotecan administrat pe cale orală plus utilizarea celor mai bune măsuri de susținere (BMS) (n=71) cu utilizarea doar de 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 + BMS, 90 de zile în cazul BMS) și la care reînceperea tratamentului cu chimioterapie intravenos nu a fost considerată adecvată. Grupul la care s-a administrat topotecan pe cale orală plus BMS a înregistrat o ameliorare semnificativă din punct de vedere statistic în ce privește supraviețuirea globală, în comparație cu grupul BMS ($p = 0,0104$). 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 (Î 95 % : 0,45 ; 0,99). Valoarea mediană a supraviețuirii la pacienții tratați cu topotecan + BMS a fost de 25,9 săptămâni (Î 95 % 18,3; 31,6), comparativ cu 13,9 săptămâni (Î 95 % 11,1; 18,6) la pacienții care au primit doar BMS ($p=0,0104$).

Rapoartele asupra propriilor simptome, efectuate de către pacienți cu ajutorul unei metode deschise de evaluare, au arătat o tendință constantă de ameliorare a simptomelor sub tratamentul cu topotecan administrat pe cale orală + BMS.

Un studiu de fază 2 (Studiul 065) și un studiu de fază 3 (Studiul 396) au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea topotecanului administrat pe cale orală, comparativ cu cea a topotecanului administrat pe cale intravenoasă, în rândul pacienților care suferiseră o recidivă după mai mult de 90 zile de la terminarea unui regim anterior de chimioterapie (vezi Tabelul 1). În rapoartele asupra propriilor simptome efectuate de către pacienți cu ajutorul unei scale de evaluare deschise a simptomelor în fiecare dintre aceste două studii, administrarea orală și cea intravenoasă a topotecan au fost asociate cu o ameliorare similară a simptomelor la pacienții cu CPCM sensibil, recidivant.

Tabelul 1. Rezumat al supraviețuirii, ratei de răspuns și timpului scurs până la apariția progresiei bolii înregistrate în rândul pacienților cu CPCM la care s-a administrat topotecan pe cale orală, respectiv pe cale intravenoasă

	Studiul 065		Studiul 396	
	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos	Topotecan Oral	Topotecan Intravenos
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Supraviețuirea mediană (săptămâni) (Î 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 (Î 95 %)	0,88 (0,59 – 1,31)		0,88 (0,7 – 1,14)	
Rata de răspuns (%) (Î 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 (Î 95 %)	8,3 (-6,6 – 23,1)		-3,6 (-12,6 – 5,5)	
Timpul median scurs până la apariția progresiei bolii (săptămâni) (Î 95 %)	14,9 (8,3 – 21,3)	13,1 (11,6 – 18,3)	11,9 (7 – 14,1)	14,6 (13,3 – 18,9)
Risc relativ (Î 95 %)	0,90 (0,60 – 1,35)		1,21 (0,96 – 1,53)	

N = numărul total de pacienți tratați

Î = interval de încredere

Într-un alt studiu randomizat de fază a III-a care a comparat topotecanul intravenos cu ciclofosamidă, adriamicină (doxorubicină) și vincristină (CAV) la pacienți cu recidivă a CPCM sensibil, rata de răspuns global a fost de 24,3 % în cazul topotecanului comparativ cu 18,3 % în lotul cu CAV. Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost similară între cele două loturi (13,3 săptămâni și, respectiv, 12,3 săptămâni). Valorile mediane ale supraviețuirii pentru cele două loturi au fost de 25,0 și, respectiv, 24,7 săptămâni. Riscul relativ în cazul supraviețuirii cu topotecan i.v comparativ cu CAV a fost de 1,04 (Î 95 %: 0,78-1,40).

Rata de răspuns la topotecan în cadrul programului combinat referitor la cancerul pulmonar cu celule mici (n=480) la pacienții cu recidivă sensibili la terapia de primă linie a fost de 20,2 %. Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 30,3 săptămâni (Î 95 %: 27,6; 33,4).

La o populație de pacienți cu CPCM refractar (care nu răspunde la terapia de primă linie), rata de răspuns la topotecan a fost de 4,0 %.

Cancer de col uterin

Într-un studiu randomizat, comparativ, de fază III, condus de Grupul de Oncologie Ginecologică (GOOG-75), 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 în fază IVB, acolo unde tratamentul curativ chirurgical și/sau iradierea nu au fost considerate potrivite. Asocierea de topotecan și cisplatină a oferit un beneficiu semnificativ statistic în supraviețuirea globală în comparație cu monoterapia cu cisplatină, după ajustarea analizelor intermediare (Log-rank p=0,033).

Tabelul 2. Studiul rezultatelor din Studiul GOG-0179

Populația ITT		
	Cisplatină 50 mg/m ² Z. 1 C. 21 zile.	Cisplatină 50 mg/m ² Z. 1 + Topotecan 0,75 mg/m ² Zx3 C. 21 zile
Supraviețuire (luni)	(n= 146)	(n = 147)
Valoare mediană (I.Î. 95 %)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Risc relativ (I.Î. 95 %)	0,76 (0,59-0,98)	
Valoarea Log rank p	0,033	
Paciente care nu au făcut anterior Chimioradioterapie cu Cisplatină		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Supraviețuire (luni)	(n= 46)	(n = 44)
Valoare mediană (I.Î 95 %.)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,5, 19,7)
Risc relativ (I.Î. 95 %)	0,51 (0,31, 0,82)	
Paciente care au facut anterior Chimioradioterapie cu Cisplatină		
	Cisplatină	Topotecan/Cisplatină
Supraviețuire (luni)	(n= 72)	(n = 69)
Valoare mediană (I.Î 95 %.)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Risc relativ (I.Î. 95 %)	0,81 (0,59, 1,21)	

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

Copii și adolescenți

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

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la copii (n=108, vârste cuprinse între câteva luni până la 16 ani) cu tumori solide recidivante sau progresive, a fost administrat topotecan într-o doză inițială de 2,0 mg/m² de suprafața corporală și zi, sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutive, cură repetată la fiecare 3 săptămâni timp de până la un an, depinzând de răspunsul la terapie. Tipurile de tumori au inclus Sarcom Ewing/ tumoră primitivă neuroectodermală, neuroblastom, osteoblastom, rabdomiosarcom. Activitatea antitumorală a fost demonstrată în principal la pacienții cu neuroblastom. Toxicitatea topotecanului la pacienții copii și adolescenți cu tumori solide recidivante și refractare a fost similară cu cea observată retrospectiv la pacienții adulți. În acest studiu, la patruzeci și șase de pacienți (43 %) s-a administrat FSC-G în până la 192 (42,1 %) din cure; șaizeci și cinci de pacienți (60 %) au primit transfuzie de masă eritrocitară și cincizeci (46 %) transfuzie de masă trombocitară, în 139 și respectiv 159 din cure (30,5 % și respectiv 34,9 %). Într-un studiu de farmacocinetică la copii și adolescenți cu tumori solide refractare, doza maximă tolerată (DMT), bazată pe mielosupresie ca toxicitate care limitează doza, a fost stabilită la 2,0 mg/ m² și zi asociat cu FSC-G și 1,4 mg/ m² și zi fără FSC-G (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă zilnică de topotecan în doze de 0,5–1,5 mg/m² sub formă de perfuzie cu durată de 30 de minute timp de cinci zile, s-a observat un clearance plasmatic crescut al topotecanului de 62 l/oră (DS 22), corespunzător cu aproximativ 2/3 din fluxul sanguin hepatic. De asemenea, topotecan a prezentat și un volum mare de distribuție, 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 curbă 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 multiple. Studiile preclinice arată că legarea topotecanului de proteinele plasmatică este scăzută (35 %), iar distribuția între celulele sanguine și plasmă a fost relativ omogenă.

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 mai puțin de 10 % din eliminarea topotecanului. Un metabolit N-demetilat, care s-a demonstrat că are activitate similară sau mai redusă decât compusul nemodificat într-un test pe celule, a fost identificat în urină, plasmă și fecale. Raportul mediu dintre ASC a metabolitului și a compusului inițial a fost mai mic de 10 % atât pentru topotecanul total, cât și pentru topotecanul sub formă de lactonă. În urină, a fost identificat un metabolit O-glucuronidat al topotecanului și topotecanului N-demetilat.

Recuperarea globală a substanțelor care provin din medicament după administrarea a cinci doze zilnice de topotecan a fost între 71 și 76 % din doza administrată intravenos. Aproximativ 51 % a fost eliminată urinar sub formă de topotecan și 3 % sub formă de topotecan N-demetilat. Eliminarea fecală a topotecanului total este de 18 %, iar eliminarea fecală a topotecanului N-demetilat este de 1,7 %. Global, metabolitul N-demetilat reprezintă mai puțin de 7 % (între 4-9 %) din totalul substanțelor care provin din medicament întâlnite în urină și fecale. Topotecan-O-glucuronid și N-demetil-topotecan-O-glucuronid din urină au reprezentat mai puțin de 2 %.

Datele obținute *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică formarea în cantități mici a topotecan N-demetilat. *In vitro*, topotecanul nu a inhibat enzimele citocromului P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, sau CYP4A și nici nu a inhibat enzimele citosolice umane dihidropirimidina sau xantin-oxidaza.

Când se administrează 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/h și m² comparativ cu 21,3 l/h și m² [n=9]) (vezi pct. 4.5).

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență hepatică (bilirubină plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) a scăzut la aproximativ 67 % comparativ cu un lot de pacienți de control. Timpul de înjumătățire plasmatică al topotecanului a crescut cu aproximativ 30 %, dar nu s-a înregistrat vreo 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 de control.

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

În cadrul populației unui studiu, mai mulți factori, incluzând vârsta, greutatea și prezența ascitei nu au avut nici un efect semnificativ asupra clearance-ului total al topotecanului (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 două studii. Într-unul din studii s-a administrat o doză ce a variat între 1,4 mg/ m² până la 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 refractare. Al doilea studiu a inclus doze cuprinse între 2,0 mg/ m² până la 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 aparente între farmacocinetica topotecanului la copii, adolescenți și adulți tineri cu tumori solide sau cu leucemie, dar datele sunt insuficiente pentru a trage concluzii finale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ca urmare a mecanismului său de acțiune, topotecanul este genotoxic pentru celulele de mamifere (celulele limfomului de șoarece și limfocitele umane) *in vitro* și pentru celulele din măduva osoasă de șoarece *in vivo*. A fost evidențiat, de asemenea, faptul că topotecanul determină letalitate embrio-fetală 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 super-ovulație și o ușoară creștere a incidenței pierderii sarcinii în perioada de pre-implantare.

Nu a fost studiat potențialul carcinogen al topotecanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric (E507) (pentru reglarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon înainte de deschidere

5 ani

Flacon după prima deschidere

Stabilitatea chimică și fizică după prima administrare a fost demonstrată pe o perioadă de 14 zile la o temperatură cuprinsă între 20°C și 25°C când se păstrează în ambalajul de carton pentru a fi protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, produsul poate fi păstrat timp de maxim 14 zile la o temperatură cuprinsă între 20°C și 25°C. Alți timpi și condiții de păstrare după prima administrare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

Soluție diluată

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 20°C - 25°C și în condiții de iluminat ambiental.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Flaconul trebuie păstrat în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului deschis și diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Concentrat de 5 ml în flacon de sticlă transparentă de tip 1, prevăzut cu dop din cauciuc butilic gri și sigiliu de aluminiu cu capac „flip-off” galben din polipropilenă și cu manșon inelar galben. Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

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

- Personalul trebuie instruit în ceea ce privește reconstituirea soluției.
- Femeile gravide din cadrul personalului nu vor manipula acest medicament.
- Personalul care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul preparării soluției îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- 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. Deșeurile lichide pot fi îndepărtate cu cantități mari de apă.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.

Instrucțiuni de diluare

Concentrația trebuie luată în considerare, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

Topotecan Eagle concentrat este limpede, are culoarea galben deschis până la portocaliu și conține 3 mg/ml de topotecan, care reprezintă o concentrație mai mare decât cea din alte medicamente pe bază de topotecan pentru perfuzie intravenoasă.

Utilizatorul este rugat să raporteze orice eroare de medicație.

Formătoarele tabele de dozare trebuie utilizate ca referință:

Instrucțiuni de preparare pentru administrarea intravenoasă în cancerul pulmonar cu celule mici

Suprafață corporală (m ²)	Pentru doza recomandată „1,5 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „1,25 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „1,0 mg/m ² ”	
	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Instrucțiuni de preparare pentru administrarea intravenoasă în cancerul de col uterin

Suprafață corporală (m ²)	Pentru doza recomandată „0,75 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „0,60 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „0,45 mg/m ² ”	
	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (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

Diluarea suplimentară a Topotecan Eagle este necesară fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% masă/volum), fie cu soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5% masă/volum) pentru a atinge o concentrație finală de topotecan cuprinsă între 25 µg/ml și 50 µg/ml în soluția perfuzabilă administrată pacientului. Diluarea trebuie efectuată în condiții aseptice stricte (de exemplu, un banc LAF).

Eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/11/744/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22/12/2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

MAWDSLEY-BROOKS & COMPANY LIMITED

Unit 22, Quest Park

Wheatley Hall Road

Doncaster, DN2 4LT

Marea Britanie

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare 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

Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență inclus în Modulul 1.8.1 al Autorizației de punere pe piață, este implementat și funcțional înainte și în timpul existenței medicamentului pe piață.

Planul de management al riscului

DAPP se angajează să efectueze activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de Farmacovigilență, conform celor stabilite în Planul de Management al Riscului (PMR), prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman (CHMP).

Conform recomandărilor CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

În plus, versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- Când se primesc informații care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului.
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau reducere la minimum a riscului).
- La cererea Agenției Europene a Medicamentului.

RPAS-uri

Ciclul RPAS-urilor pentru acest medicament trebuie să respecte ciclul semestrial, cu excepția cazului în care se stabilește altfel de către CHMP

CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

Înainte de lansarea produsului în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață convine cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului unei comunicări de informații privind siguranța, incluzând necesitatea și momentul emiterii unei comunicări ulterioare de informații privind siguranța, precum și lista de distribuție a acestor informații.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se asigure că, în momentul lansării, toți profesioniștii din domeniul sănătății care urmează să utilizeze și/sau să prescrie Topotecan Eagle primesc o comunicare de informații privind siguranța.

Comunicarea de informații privind siguranța trebuie să conțină următoarele:

- Riscul unei erori de medicație din cauza concentrației mai mari decât concentrația de diluare a produsului original, cu potențiale consecințe letale.
- O referire la manșonul flaconului ca atenționare vizuală asupra acestei diferențe și instrucțiunea că acesta nu trebuie îndepărtat în niciun moment.
- Efectele anticipate ale supradozajului (de exemplu, supresia măduvei osoase).
- O încurajare de raportare a erorilor de medicație efective și a oricăror evenimente de siguranță care s-ar putea produce ca urmare a unei erori de medicație.
- Un formular de raportare a erorilor de medicație

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****Flacon de 1 ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 3 mg (sub formă de clorhidrat).
Fiecare flacon conține topotecan 3 mg (sub formă de clorhidrat) în 1 ml concentrat

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid clorhidric (E507)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă. Trebuie diluat înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

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

ITOTOXIC

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Luați în considerare concentrația, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flaconul în ambalajul original 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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/744/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe baza de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

A fost acceptată justificarea de neincludere a textului în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON de 1 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Topotecan
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

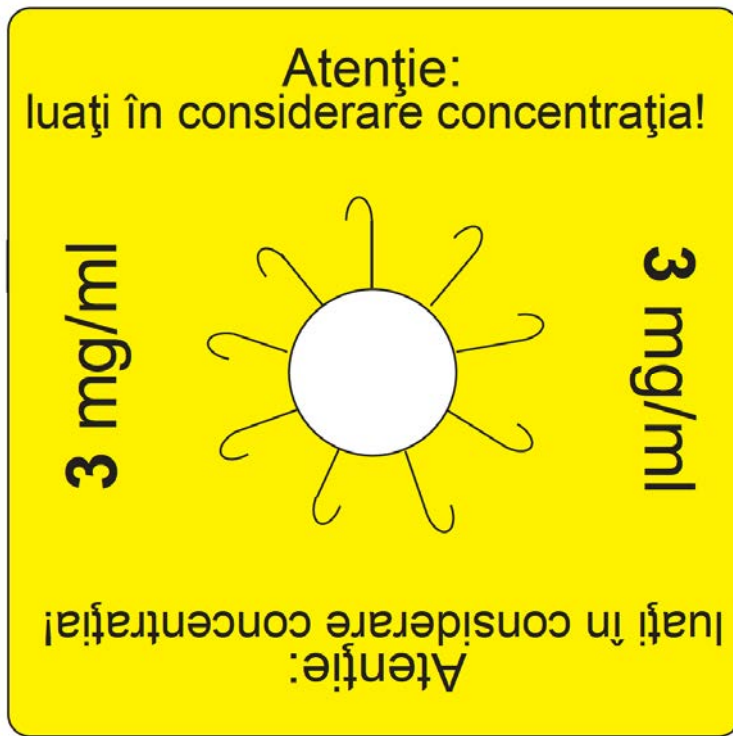
5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

Luați în considerare concentrația, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.



Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE Flacon multidoză de 5 ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 3 mg (sub formă de clorhidrat)
Fiecare flacon conține topotecan 15 mg (sub formă de clorhidrat) în 5 ml concentrat

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid clorhidric (E507)
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
(3 mg/ml)
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă. Trebuie diluat înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

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

MITOTOXIC

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Luați în considerare concentrația, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Flacon multidoză: după deschidere, a se păstra timp de maxim 14 zile la 20°C-25°C.
Data deschiderii: ZZ/LL/AA

A se citit prospectul pentru perioada de valabilitate a produsului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASPECTUL 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

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Buck, SL7 1NT
Marea Britanie

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/744/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

A fost acceptată justificarea de neincludere a textului în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON de 5 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Topotecan
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

Flacon multidoză: după deschidere, a se păstra timp de maxim 14 zile la 20°C-25°C.
Data deschiderii: ZZ/LL/AA

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

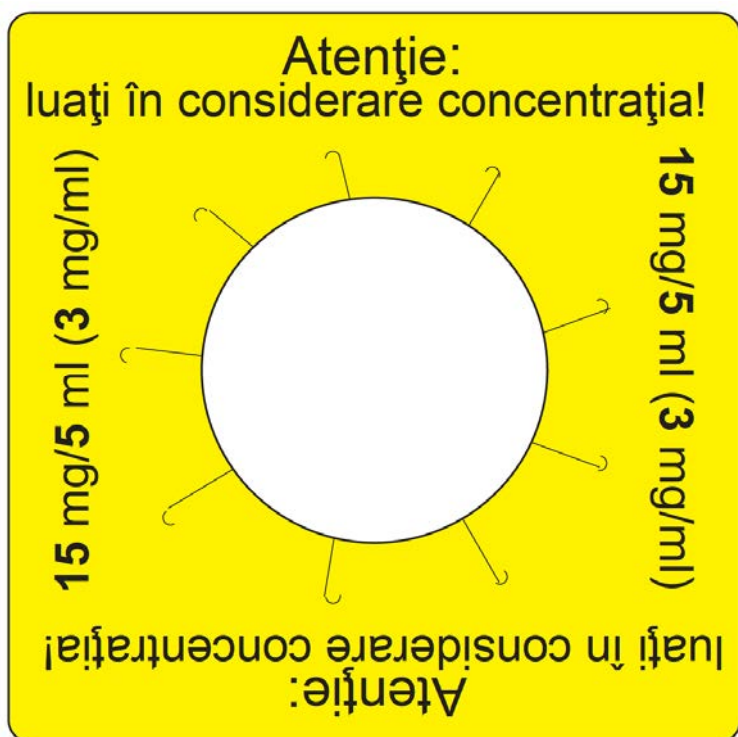
5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml
3 mg/ml

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

Luati în considerare concentrația, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.



Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECT

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă topotecan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră.

În acest prospect găsiți:

1. **Ce este Topotecan Eagle și pentru ce se utilizează**
2. **Înainte de a vi se administra Topotecan Eagle**
3. **Cum să utilizați Topotecan Eagle**
4. **Reacții adverse posibile**
5. **Cum se păstrează Topotecan Eagle**
6. **Informații suplimentare**

1 CE ESTE TOPOTECAN EAGLE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Topotecan Eagle este utilizat pentru tratarea:

- cancerului pulmonar cu celule mici care a recidivat după chimioterapie
- cancerului de col uterin avansat când operația sau radioterapia nu este posibilă. În acest caz, este utilizat concomitent cu un alt medicament numit cisplatină.

2 ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA TOPOTECAN EAGLE

Nu trebuie să vi se administreze Topotecan Eagle:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la topotecan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct. 6.
- dacă alăptați. Trebuie să încetați alăptarea înainte de a începe tratamentul cu Topotecan Eagle.
- dacă numărul celulelor sanguine este prea mic. Medicul dumneavoastră va verifica acest lucru.

Nu utilizați Topotecan Eagle dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a utiliza acest medicament.

Aveți grijă deosebită când utilizați Topotecan Eagle

Veriți împreună cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a utiliza medicamentul:

- dacă aveți orice probleme cu rinichii. Este posibil ca doza de Topotecan Eagle pe care o primiți să necesite modificări. Acest medicament nu este recomandat dacă aveți probleme cu rinichii severe;
- dacă aveți probleme cu ficatul. Este posibil ca doza de Topotecan Eagle pe care o primiți să necesite modificări. Acest medicament nu este recomandat dacă aveți probleme cu ficatul severe;
- dacă aveți probleme cu plămânii sau dacă ați avut probleme cu plămânii mai înainte din cauza utilizării altor medicamente sau a radiației. Motivul este faptul că sunteți mai predispus la boli de plămâni severe (boală pulmonară interstițială) atunci când utilizați Topotecan Eagle;
- dacă aveți vânatăi sau sângerări neobișnuite;
- dacă vă simțiți foarte bolnav.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a utiliza Topotecan Eagle.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante. Motivul este faptul că Topotecan Eagle poate afecta modul de acțiune a altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Topotecan Eagle.

Sarcina și alăptarea

- Topotecan Eagle nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este în mod clar necesar. Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Femeile care ar putea rămâne gravide trebuie să utilizeze contracepție pentru a împiedica apariția unei eventuale sarcini în timpul tratamentului.
- Bărbații care utilizează Topotecan Eagle și care doresc să conceapă un copil trebuie să solicite recomandări de planificare familială de la medicul lor.
- Nu alăptați în timpul utilizării Topotecan Eagle.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Topotecan Eagle poate să vă facă să vă simțiți obosit sau slăbit. În acest caz, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TOPOTECAN EAGLE

Cât vi se va administra

Doza dumneavoastră de Topotecan Eagle va depinde de:

- boala tratată
- mărimea corpului dumneavoastră (suprafața corporală măsurată în „metri pătrați” sau „m²”)
- rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte și în timpul tratamentului
- răspunsul organismului la medicament.

Cancer pulmonar cu celule mici

- Doza uzuală este de 1,5 mg de medicament pentru fiecare metru pătrat din suprafața corpului dumneavoastră.
- Se administrează o dată pe zi, în fiecare zi, timp de 5 zile.
- Acest ciclu de tratament va fi repetat, în mod normal, la fiecare 3 săptămâni.

Cancer de col uterin

- Doza uzuală este de 0,75 mg de medicament pentru fiecare metru pătrat din suprafața corpului dumneavoastră.
- Se administrează o dată pe zi, în fiecare zi, timp de 3 zile.
- Acest ciclu de tratament va fi repetat, în mod normal, la fiecare 3 săptămâni.

Pentru cancerul de col uterin, Topotecan Eagle se va utiliza concomitent cu un alt medicament, denumit cisplatină. Pentru mai multe informații despre cisplatină, vă rugăm să citiți prospectul acestui medicament.

Experiența utilizării Topotecan Eagle la copii și adolescenți este limitată. Aceasta înseamnă că tratamentul nu este recomandat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.

Cum se prepară Topotecan Eagle

Topotecan Eagle se prezintă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă. Concentrația de topotecan este mai mare (3 mg/ml) decât în alte medicamente pe bază de topotecan. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare.

Cum se administrează Topotecan Eagle

Topotecan Eagle este administrat, în mod normal, de un medic sau o asistentă:

- sub formă de picurare (perfuzie) timp de aproximativ 30 de minute
- de obicei, în braț.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Topotecan Eagle poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar în toate persoanele.

Probabilitatea apariției acestor reacții adverse este următoarea:

- foarte frecvente afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente afectează 1 până la 10 utilizatori din 1 000
- rare afectează 1 până la 10 utilizatori din 10 000
- foarte rare afectează mai puțin de 1 utilizator din 10 000
- cu frecvență necunoscută frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- **Infecții** (foarte frecvente) – deoarece Topotecan Eagle poate reduce capacitatea dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor. Simptomele sunt următoarele:
 - febră
 - deteriorare bruscă a stării generale de sănătate
 - dureri în gât sau senzație de arsură la urinare
 - dureri de stomac severe, febră și eventual diaree (rareori cu sânge) – acestea pot fi semne ale unei inflamații a intestinelor (colită neutropenică).
- **Inflamație a plămânilor** (rară), cu semne precum:
 - dificultăți de respirație
 - tuse
 - febră.

Sunteți mai predispuși la probleme de plămâni severe (boală pulmonară interstițială) dacă aveți deja probleme cu plămânii sau ați avut probleme cu plămânii mai înainte din cauza utilizării altor medicamente sau a radiației.

Alte reacții adverse pot include:

Foarte frecvente

- stare generală de slăbiciune și oboseală. Acestea pot fi semne ale unei scăderi a numărului de celule roșii din sânge (anemie). În unele cazuri, este posibil să necesitați o transfuzie de sânge.
- vânatăi sau sângerări neobișnuite, uneori severe. Acestea sunt cauzate de scăderea numărului de celule care coagulează sângele (trombocite).
- număr anormal de scăzut de celule albe în sânge (neutropenie) care poate fi însoțit de febră și semne de infecție (neutropenie febrilă)
- pierdere în greutate și pierdere a poftei de mâncare, stare de oboseală sau slăbiciune
- greață sau vărsături, diaree, dureri de stomac, constipație
- inflamație și ulceratii la nivelul gurii, gâtului, limbii sau gingiilor (mucozită)
- temperatură corporală ridicată (febră)
- infecții

- cădere a părului.

Frecvente

- reacții alergice ușoare (inclusiv erupții pe piele tranzitorii)
- îngălbenire a pielii (icter) cauzată de probleme ale ficatului
- mâncărimi (prurit)
- infecție severă (sepsis)
- stare de rău (indispoziție generală).

Rare

- reacții alergice severe (anafilactice) care cauzează umflarea buzelor, feței sau gâtului, care duc la dificultăți de respirație severe, erupții pe piele tranzitorii sau urticarie, șoc anafilactic (o reducere severă a tensiunii arteriale, paloare, agitație, puls slab, stare de conștiență diminuată)
- umflare bruscă a pielii și mucoaselor (de exemplu, a gâtului sau limbii) cauzată de acumularea de lichide (angioedem)
- erupții pe piele pruriginoase (sau urticarie).

Foarte rare

- Durere și inflamație ușoară la locul injectării din cauza administrării accidentale a medicamentului în țesuturile înconjurătoare (extravazare), de exemplu prin scurgeri.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei.

Dacă sunteți tratată pentru cancer de col uterin, pot apărea reacții adverse de la celălalt medicament (cisplatină) care vi se administrează împreună cu Topotecan Eagle.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TOPOTECAN EAGLE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

Soluție diluată

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 20°C - 25°C și în condiții de iluminat ambiental.

Nu utilizați Topotecan Eagle dacă observați orice particule vizibile sau dacă soluția este tulbură.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul dumneavoastră trebuie să elimine medicamentele care nu îi mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Topotecan Eagle

- Substanța activă este topotecan.
- Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 3 mg (sub formă de clorhidrat). Fiecare flacon unidoză de 1 ml conține topotecan 3 mg.
- Celelalte componente sunt: acid clorhidric (E507) (pentru reglarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Topotecan Eagle și conținutul ambalajului

- Topotecan Eagle este un lichid limpede de culoare galbenă până la portocaliu, disponibil într-un flacon de sticlă incoloră cu dop din cauciuc butilic, sigiliu de aluminiu și un capac detașabil albastru și cu un manșon inelar galben.
- Topotecan Eagle este disponibil în cutii care conțin 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Marea Britanie

Fabricantul

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Următoarele informații sunt destinate exclusiv medicilor sau profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind modul de diluare, depozitare și eliminare a Topotecan Eagle

Precauții generale

Concentrația de topotecan din Topotecan Eagle diferă de cea a altor medicamente pe bază de topotecan și trebuie avut grijă să se asigure diluarea adecvată pentru atingerea dozei prevăzute, care trebuie verificată înainte de administrarea la pacient.

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

- Personalul medical trebuie instruit în ceea ce privește prepararea soluției.
- Femeile gravide din cadrul personalului medical nu vor manipula acest medicament.
- Personalul medical care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul preparării soluției îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- 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.
- Deșeurile lichide pot fi îndepărtate cu cantități mari de apă.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.

Instrucțiuni de diluare

Concentrația trebuie luată în considerare, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

Topotecan Eagle concentrat este limpede, are culoarea galben deschis până la portocaliu și conține topotecan 3 mg/ml, care reprezintă o concentrație mai mare decât cea din alte medicamente pe bază de topotecan pentru perfuzie intravenoasă.

Utilizatorul este rugat să raporteze orice eroare de medicație.

Următoarele tabele de dozare trebuie utilizate ca referință:

Instrucțiuni de preparare pentru administrarea intravenoasă în cancerul pulmonar cu celule mici

Suprafață corporală (m ²)	Pentru doza recomandată „1,5 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „1,25 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „1,0 mg/m ² ”	
	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Instrucțiuni de preparare pentru administrarea intravenoasă în cancerul de col uterin

Suprafață corporală (m ²)	Pentru doza recomandată „0,75 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „0,60 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „0,45 mg/m ² ”	
	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (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

Diluarea suplimentară a Topotecan Eagle este necesară fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% masă/volum), fie cu soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5% masă/volum) pentru a atinge o concentrație finală de topotecan cuprinsă între 25 µg/ml și 50 µg/ml în soluția perfuzabilă administrată pacientului. Diluarea trebuie efectuată în condiții aseptice stricte (de exemplu, un banc LAF).

Depozitarea soluției diluate

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 20°C - 25°C și în condiții de iluminat ambiental.

Eliminarea reziduurilor

Topotecan Eagle 3 mg/1 ml este pentru o singură administrare. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Topotecan Eagle 15 mg/5 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă topotecan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. **Ce este Topotecan Eagle și pentru ce se utilizează**
2. **Înainte de a vi se administra Topotecan Eagle**
3. **Cum să utilizați Topotecan Eagle**
4. **Reacții adverse posibile**
5. **Cum se păstrează Topotecan Eagle**
6. **Informații suplimentare**

1. CE ESTE TOPOTECAN EAGLE SI PENTRU CE SE UTILIZEAZA

Topotecan Eagle este utilizat pentru tratarea:

- cancerului pulmonar cu celule mici care a recidivat după chimioterapie.
- cancerului de col uterin avansat când operația sau radioterapia nu este posibilă. În acest caz, este utilizat concomitent cu un alt medicament, numit cisplatină.

2. ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA TOPOTECAN EAGLE

Nu trebuie să vi se administreze Topotecan Eagle:

- dacă sunteți alergic (hiper sensibil) la topotecan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct. 6.
- dacă alăptați. Trebuie să încetați alăptarea înainte de a începe tratamentul cu Topotecan Eagle
- dacă numărul celulelor sanguine este prea mic. Medicul dumneavoastră va verifica acest lucru.

Nu utilizați Topotecan Eagle dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a utiliza acest medicament.

Aveți grijă deosebită când utilizați Topotecan Eagle

Verificați împreună cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a utiliza medicamentul:

- dacă aveți orice probleme cu rinichii. Este posibil ca doza de Topotecan Eagle pe care o primiți să necesite modificări. Acest medicament nu este recomandat dacă aveți probleme severe cu rinichii;
- dacă aveți probleme cu ficatul. Este posibil ca doza de Topotecan Eagle pe care o primiți să necesite modificări. Acest medicament nu este recomandat dacă aveți probleme severe cu ficatul;
- dacă aveți probleme cu plămânii sau dacă ați avut probleme cu plămânii mai înainte din cauza utilizării altor medicamente sau a radiației. Motivul este faptul că sunteți mai predispuși la probleme cu plămânii severe (boală pulmonară interstițială) atunci când utilizați Topotecan Eagle;
- dacă aveți vânătași sau sângerări neobișnuite;
- dacă vă simțiți foarte bolnav.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta înainte de a utiliza Topotecan Eagle.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante. Motivul este faptul că Topotecan Eagle poate afecta modul de acțiune a altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Topotecan Eagle.

Sarcina și alăptarea

- Topotecan Eagle nu se utilizează în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este în mod clar necesar. Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Femeile care ar putea rămâne gravide trebuie să utilizeze contracepție pentru a împiedica apariția unei eventuale sarcini în timpul tratamentului.
- Bărbații care utilizează Topotecan Eagle și care doresc să conceapă un copil trebuie să solicite recomandări de planificare familială de la medicul lor.
- Nu alăptați în timpul utilizării Topotecan Eagle.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Topotecan Eagle poate să vă facă să vă simțiți obosit sau slăbit. În acest caz, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TOPOTECAN EAGLE

Cât vi se va administra

Doza dumneavoastră de Topotecan Eagle va depinde de:

- boala tratată
- mărimea corpului dumneavoastră (suprafața corporală măsurată în „metri pătrați” sau „m²”)
- rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte și în timpul tratamentului
- cât de bine răspunde organismul dumneavoastră la medicament.

Cancer pulmonar cu celule mici

- Doza uzuală este de 1,5 mg de medicament pentru fiecare metru pătrat din suprafața corpului dumneavoastră.
- Se administrează o dată pe zi, în fiecare zi, timp de 5 zile.
- Acest ciclu de tratament va fi repetat, în mod normal, la fiecare 3 săptămâni.

Cancer de col uterin

- Doza uzuală este de 0,75 mg de medicament pentru fiecare metru pătrat din suprafața corpului dumneavoastră.
- Se administrează o dată pe zi, în fiecare zi, timp de 3 zile.
- Acest ciclu de tratament va fi repetat, în mod normal, la fiecare 3 săptămâni.

Pentru cancerul de col uterin, Topotecan Eagle se va utiliza concomitent cu un alt medicament, denumit cisplatină. Pentru mai multe informații despre cisplatină, vă rugăm să citiți prospectul acestui medicament.

Experiența utilizării Topotecan Eagle la copii și adolescenți este limitată. Aceasta înseamnă că tratamentul nu este recomandat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei.

Cum se prepară Topotecan Eagle

Topotecan Eagle se prezintă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă. Concentrația de topotecan este mai mare (3 mg/ml) decât în alte medicamente pe bază de topotecan. Concentratul trebuie diluat înainte de administrare.

Cum se administrează Topotecan Eagle

Topotecan Eagle este administrat, în mod normal, de un medic sau o asistentă:

- sub formă de picurare (perfuzie) timp de aproximativ 30 de minute
- de obicei, în braț.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Topotecan Eagle poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar în toate persoanele.

Probabilitatea apariției acestor reacții adverse este următoarea:

- foarte frecvente afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente afectează 1 până la 10 utilizatori din 1 000
- rare afectează 1 până la 10 utilizatori din 10 000
- foarte rare afectează mai puțin de 1 utilizator din 10 000
- cu frecvență necunoscută frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave. Este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

- **Infecții** (foarte frecvente) – deoarece Topotecan Eagle poate reduce capacitatea dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor. Simptomele sunt următoarele:
 - febră
 - deteriorare bruscă a stării generale de sănătate
 - dureri în gât sau senzație de arsură la urinare
 - dureri de stomac severe, febră și eventual diaree (rareori cu sânge) – acestea pot fi semne ale unei inflamații a intestinelor (colită neutropenică).
- **Inflamație a plămânilor** (rară), cu simptome precum:
 - dificultăți de respirație
 - tuse
 - febră.

Sunteți mai predispuși la probleme severe de plămâni (boală pulmonară interstițială) dacă aveți deja probleme cu plămânii sau ați avut probleme cu plămânii înainte de la utilizarea altor medicamente sau a radiației.

Alte reacții adverse pot include:

Foarte frecvente

- stare generală de slăbiciune și oboseală. Acestea pot fi simptome ale unei scăderi a numărului de celule roșii din sânge (anemie). În unele cazuri, este posibil să necesitați o transfuzie de sânge.
- vânatăi sau sângerări neobișnuite, uneori severe. Acestea sunt cauzate de o scădere a numărului de celule care coagulează sângele (trombocite).
- număr anormal de scăzut de celule albe în sânge (neutropenie) care poate fi însoțit de febră și simptome de infecție (neutropenie febrilă)
- pierdere în greutate și pierderea poftei de mâncare, stare de oboseală sau slăbiciune
- greață sau vărsături, diaree, dureri de stomac, constipație
- inflamație și ulcerări la nivelul gurii, gâtului, limbii sau gingiilor (mucozită)
- temperatură corporală ridicată (febră)
- infecții

- cădere a părului.

Frecvente

- reacții alergice ușoare (inclusiv erupții pe piele tranzitorii)
- îngălbenire a pielii (icter) cauzată de probleme ale ficatului
- mâncărime (prurit)
- infecție severă (sepsis)
- stare de rău (indispoziție generală).

Rare

- reacții alergice severe (anafilactice) care cauzează umflarea buzelor, feței sau gâtului, care duc la dificultăți de respirație severe, erupții pe piele tranzitorii sau urticarie, șoc anafilactic (o reducere severă a tensiunii arteriale, paloare, agitație, puls slab, stare de conștiență diminuată)
- umflare bruscă a pielii și mucoaselor (de exemplu, a gâtului sau limbii) cauzată de acumularea de lichide (angioedem)
- erupții pe piele pruriginoase (sau urticarie).

Foarte rare

- Durere și inflamație ușoară la locul injectării din cauza administrării accidentale a medicamentului în țesuturile înconjurătoare (extravazare), de exemplu prin scurgeri.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei.

Dacă sunteți tratată pentru cancer de col uterin, pot apărea reacții adverse de la celălalt medicament (cisplatină) care vi se administrează împreună cu Topotecan Eagle.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TOPOTECAN EAGLE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

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

Flacoane după prima deschidere

Stabilitatea chimică și fizică după prima administrare a fost demonstrată pe o perioadă de 14 zile la o temperatură cuprinsă între 20°C și 25°C când se păstrează în ambalajul de carton pentru a fi protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, produsul poate fi păstrat timp de maxim 14 zile la o temperatură cuprinsă între 20°C și 25°C. Alți timpi și condiții de păstrare după prima administrare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

Soluție diluată

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 20°C - 25°C și în condiții de iluminat ambiental.

Nu utilizați Topotecan Eagle dacă observați particule vizibile sau dacă soluția este tulbure.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul dumneavoastră trebuie să elimine medicamentele care nu îi mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Topotecan Eagle

- Substanța activă este topotecan.
- Un ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 3 mg (sub formă de clorhidrat). Fiecare flacon multidoză de 5 ml conține topotecan 15 mg.
- Celelalte componente sunt: acid clorhidric (E507) (pentru reglarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Topotecan Eagle și conținutul ambalajului

- Topotecan Eagle este un lichid limpede de culoare galbenă până la portocaliu, disponibil într-un flacon de sticlă incoloră cu dop din cauciuc butilic, sigiliu de aluminiu și un capac detașabil galben și cu un manșon inelar galben.
- Topotecan Eagle este disponibil în cutii care conțin 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Eagle Laboratories Limited
The Clock House
Station Approach
Marlow, Bucks, SL7 1NT
Marea Britanie

Fabricantul

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate exclusiv medicilor sau profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind modul de diluare, depozitare și eliminare a Topotecan Eagle

Precauții generale

Concentrația de topotecan din Topotecan Eagle diferă de cea a altor medicamente pe bază de topotecan și trebuie avut grijă să se asigure diluarea adecvată pentru atingerea dozei prevăzute, care trebuie verificată înainte de administrarea la pacient.

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

- Personalul medical trebuie instruit în ceea ce privește prepararea soluției.
- Femeile gravide din cadrul personalului medical nu vor manipula acest medicament.
- Personalul medical care manipulează acest medicament trebuie să poarte în timpul preparării soluției îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- 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.
- Deșeurile lichide pot fi îndepărtate cu cantități mari de apă.
- În caz de contact accidental cu pielea sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă.

Instrucțiuni de diluare

Concentrația trebuie luată în considerare, în caz contrar se poate produce un supradozaj cu potențial letal.

Topotecan Eagle concentrat este limpede, are culoarea galben deschis până la portocaliu și conține topotecan 3 mg/ml, care reprezintă o concentrație mai mare decât cea din alte medicamente pe bază de topotecan pentru perfuzie intravenoasă.

Utilizatorul este rugat să raporteze orice eroare de medicație.

Următoarele tabele de dozare trebuie utilizate ca referință:

Instrucțiuni de preparare pentru administrarea intravenoasă în cancerul pulmonar cu celule mici

Suprafață corporală (m ²)	Pentru doza recomandată „1,5 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „1,25 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „1,0 mg/m ² ”	
	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (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

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Instrucțiuni de preparare pentru administrarea intravenoasă în cancerul de col uterin

Suprafață corporală (m ²)	Pentru doza recomandată „0,75 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „0,60 mg/m ² ”		Pentru doza redusă „0,45 mg/m ² ”	
	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (mg)	Volum de soluție necesar (ml)	Doză totală (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

Diluarea suplimentară a Topotecan Eagle este necesară fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% masă/volum), fie cu soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5% masă/volum) pentru a atinge o concentrație finală de topotecan cuprinsă între 25 µg/ml și 50 µg/ml în soluția perfuzabilă pentru pacient. Diluarea trebuie efectuată în condiții aseptice stricte (de exemplu, un banc LAF).

Depozitarea soluției diluate

Din punct de vedere microbiologic, soluția trebuie utilizată imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 20°C - 25°C și în condiții de iluminat ambiental.

Flacoane după prima deschidere

Stabilitatea chimică și fizică după prima administrare a fost demonstrată pe o perioadă de 14 zile la o temperatură cuprinsă între 20°C și 25°C când se păstrează în ambalajul de carton pentru a fi protejat de lumină.

Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, produsul poate fi păstrat timp de maxim 14 zile la o temperatură cuprinsă între 20°C și 25°C. Alți timpi și condiții de păstrare după prima administrare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

Eliminare la deșeuri

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