

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat). Fiecare flacon a 4 ml conține topotecan 4 mg (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede de culoare galbenă până la galben-verzuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Topotecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul:

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizarea topotecan trebuie restrânsă la unitățile medicale specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice. Topotecan trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea chimioterapiei (vezi pct. 6.6).

Doze

Când topotecanul este utilizat în asociere cu cisplatina, trebuie consultate toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatin .

Înainte de administrarea primului ciclu de tratament cu topotecan, pacienții trebuie să prezinte numărul inițial de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și hemoglobinemia $\geq 9g/dl$ (după transfuzie, dacă este necesar).

Cancer ovarian și neoplasm pulmonar cu celule mici

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de 1,5 mg/m² suprafață corporală și pe zi, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe durata a 30 de minute zilnic, timp de cinci zile consecutive, cu un interval

liber de trei săptămâni între două cicluri de tratament consecutive. 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 readministrat cu excepția cazului în care numărul de neutrofile este $\geq 1 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$ și hemoglobinemia este $\geq 9 \text{ g/dl}$ (după transfuzie, dacă este necesar).

Practica standard în oncologie cu privire la abordarea terapeutică a neutropeniei este fie administrarea topotecanului în asociere cu alte medicamente (de exemplu FSC-G), fie scăderea dozei pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege scăderea dozei la pacienții care prezintă neutropenie severă (numărul de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) timp de șapte zile sau mai mult, sau neutropenie severă însoțită de 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 $1,0 \text{ mg/m}^2$ /zi, dacă este necesar).

În mod similar, dozele trebuie reduse în cazul în care numărul de trombocite scade sub $25 \times 10^9/l$. În cadrul studiilor clinice, administrarea de topotecan a fost întreruptă dacă doza a fost scăzută la $1,0 \text{ mg/m}^2$ /zi și a fost necesară reducerea în continuare a dozei ca urmare a reacțiilor adverse.

Cancer de col uterin

Doza inițială

Doza recomandată de topotecan este de $0,75 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală și zi, administrată, sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute, în zilele 1, 2 și 3 ale ciclului de tratament.

Cisplatina este administrată în ziua 1 sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză de 50 mg/m^2 și zi ulterior administrării dozei de topotecan. Această schemă de tratament se repetă la fiecare 21 de zile timp de șase cicluri de tratament sau până la apariția progresiei bolii.

Dozele ulterioare

Topotecan nu trebuie readministrat, cu excepția cazului în care numărul de neutrofile este $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$ și hemoglobinemia 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 topotecanului în asociere cu alte medicamente (de exemplu FSC-G), fie scăderea dozei pentru a menține numărul de neutrofile la valorile dorite.

Dacă se alege scăderea dozei la pacientele care prezintă neutropenie severă (numărul de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) timp de șapte zile sau mai mult, sau neutropenie severă însoțită de 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 ciclurile de tratament următoare (sau ulterior până la $0,45 \text{ mg/m}^2$ și zi, dacă este necesar).

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Monoterapie (Cancer ovarian și neoplasm pulmonar cu celule mici):

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

Date limitate indică faptul că doza trebuie redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată. Doza recomandată de topotecan în monoterapie la pacienții cu cancer ovarian sau neoplasm pulmonar cu celule mici și clearance-ul creatininei între 20 și 39 ml/min este de $0,75 \text{ mg/m}^2$ și zi, administrată timp de cinci zile consecutive.

Terapie asociată (cancer de col uterin)

În cadrul studiilor clinice în care s-a administrat topotecan în asociere cu cisplatină pentru tratamentul cancerului de col uterin, tratamentul a fost inițiat numai la pacienții cu valori ale creatininei serice $\leq 1,5$ mg/dl . Dacă în timpul tratamentului asociat topotecan/cisplatină, creatinina serică depășește 1,5 mg/dl , se recomandă să se consulte toate informațiile referitoare la prescrierea cisplatinei , privind recomandările pentru reducerea dozei de cisplatină/continuarea tratamentului. În cazul întreruperii administrării cisplatinei, nu există suficiente date cu privire la continuarea monoterapiei cu topotecan la pacientele cu cancer de col uterin.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La un număr mic de pacienți cu afectare hepatică (bilirubinemie plasmatică între 1,5 și 10 mg/dl) s-a administrat topotecan intravenos la o doză de $1,5 \text{ mg/m}^2$ și zi, timp de cinci zile, la interval de trei săptămâni. S-a observat o scădere a clearance-ului topotecan. Totuși, sunt disponibile date insuficiente pentru a face o recomandare privind doza la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4).

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Înainte de utilizare, topotecanul trebuie reconstituit și diluat suplimentar (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Alăptare (vezi pct. 4.6);
- Mielosupresie severă instalată înainte de inițierea primului ciclu de tratament, evidențiată prin numărul de neutrofile $<1,5 \times 10^9/\text{l}$ și/sau de trombocite $<100 \times 10^9/\text{l}$ la momentul inițial.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Neutropenia indusă de topotecan poate determina apariția colitei neutropenice. În cadrul studiilor clinice cu topotecan au fost raportate decese determinate de colita neutropenică. La pacienții care prezintă febră, neutropenie și durere abdominală caracteristică, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției colitei neutropenice.

Administrarea topotecanului a fost asociată cu raportări de boli pulmonare interstițiale (BPI), din care câteva au avut evoluție letală (vezi pct. 4.8). Factorii de risc care stau la bază includ antecedente de boală pulmonară interstițială (BPI), fibroză pulmonară, neoplasm pulmonar, expunere toracică la radiații și utilizarea medicamentelor pneumotoxice și/sau a factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare. Pacienții trebuie monitorizați pentru decelarea simptomelor pulmonare care 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.

Topotecanul în monoterapie și asocierea topotecan-cisplatină sunt în mod frecvent asociate cu apariția trombocitopeniei semnificative din punct de vedere clinic. Acest fapt trebuie avut în vedere când se prescrie topotecan Hospira, de exemplu dacă pacienții cu risc crescut de sângerare tumorală devin posibili subiecți ai terapiei.

Așa cum era de așteptat, pacienții cu scor al stării generale de sănătate afectat ($SG > 1$) prezintă o rată de răspuns mai scăzută și o incidență mai mare a complicațiilor cum sunt 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 (SG) de 3.

Nu există experiență suficientă în ceea ce privește utilizarea topotecanului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 20 ml/min) sau cu insuficiență hepatică severă (bilirubinemie ≥ 10 mg/dl) ca urmare a cirozei. Nu este recomandată utilizarea topotecanului la aceste grupuri de pacienți (vezi pct. 4.2).

La un număr scăzut de pacienți cu insuficiență hepatică (valorile bilirubinemiei cuprinse între 1,5 și 10 mg/dl) s-a administrat topotecan intravenos în doze de $1,5 \text{ mg/m}^2$ și zi timp de cinci zile, la fiecare trei săptămâni. S-a observat scăderea clearance-ului topotecanului. Totuși, nu sunt disponibile suficiente date pentru a face recomandări la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Informații excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”. Totuși, dacă înainte de administrare se utilizează o soluție salină obișnuită (soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v) pentru diluarea Topotecan Hospira, atunci doza de sodiu primită este mai mare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile farmacocinetice *in vivo* la om.

Topotecanul nu inhibă izoenzimele P 450 la om (vezi pct. 5.2). În cadrul unui studiu populațional cu administrare intravenoasă, administrarea concomitentă de granisetron, ondansetron, morfină sau corticosteroizi nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii topotecanului total (forma activă și inactivă).

În cazul asocierii topotecanului cu alte medicamente chimioterapice, poate fi necesară scăderea dozelor fiecărui medicament pentru a crește tolerabilitatea. Totuși, în cazul tratamentului asociat cu derivați de platină, există o interacțiune diferită în funcție de secvența de administrare, dacă derivatul de platină este administrat în ziua 1 sau în ziua 5 a ciclului de tratament cu topotecan. Dacă cisplatină sau carboplatină se administrează în ziua 1 a ciclului de tratament cu topotecan, trebuie administrată o doză mai mică din fiecare medicament pentru a îmbunătăți tolerabilitatea comparativ cu doza din fiecare medicament care poate fi administrată dacă derivatul de platină se administrează în ziua 5 a ciclului de tratament cu topotecan.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

În cadrul studiilor preclinice s-a demonstrat că topotecanul determină letalitate embrio-fetală și malformații (vezi pct. 5.3). Similar altor medicamente citotoxice, topotecan poate determina efecte

nocive asupra fătului, și, ca urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu topotecan.

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

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

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

Sarcina

Pacienta trebuie avertizată asupra riscului potențial asupra fătului, dacă topotecanul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu topotecan.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

Nu au fost efectuate studii 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 folosirii utilajelor dacă persistă fatigabilitatea și astenia.

4.8 Reacții adverse

În studii de stabilire a dozei care au inclus 523 de paciente cu recidivă a neoplasmului ovarian și 631 de pacienți cu recidivă a neoplasmului pulmonar cu celule mici, toxicitatea care limitează doza de topotecan administrat în monoterapie a fost cea hematologică. Toxicitatea a fost previzibilă și reversibilă. Nu au existat semne de toxicitate cumulativă hematologică sau non-hematologică.

Profilul de siguranță pentru topotecan administrat în asociere cu cisplatină în cadrul studiilor clinice efectuate la paciente cu cancer de col uterin este similar celui observat în cazul administrării topotecan în monoterapie. Toxicitatea hematologică generală este mai mică la pacienții tratați cu topotecan în asociere cu cisplatină, comparativ cu monoterapia cu topotecan, dar mai mare decât în cazul tratamentului cu cisplatină în monoterapie.

Evenimente adverse suplimentare au fost observate în cazul în care topotecanul a fost administrat în asociere cu cisplatină; totuși, aceste evenimente au fost observate în cazul administrării cisplatinei în monoterapie și nu au fost atribuite topotecanului. Pentru lista completă a evenimentelor adverse asociate utilizării cisplatinei, trebuie consultate informațiile referitoare la prescrierea acestui medicament.

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

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută (toate evenimentele raportate). Frecvența evenimentelor este definită astfel: foarte

frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Infecție
Frecvente	Sepsis ¹
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Neutropenie febrilă, neutropenie (vezi Tulburări gastro-intestinale), trombocitopenie, anemie, leucopenie
Frecvente	Pancitopenie
Cu frecvență necunoscută	Sângerări severe (asociate cu trombocitopenie)
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate tranzitorii
Rare	Reacție anafilactică, angioedem, urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente	Anorexie (care poate fi severă)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare	Boală pulmonară interstițială (unele cazuri au fost fatale)
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Greață, vărsături și diaree (toate pot fi severe), constipație, durere abdominală ² și mucozită
Cu frecvență necunoscută	Perforație gastro-intestinală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Alopecie
Frecvente	Prurit
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie, astenie, fatigabilitate
Frecvente	Stare de rău general
Foarte rare	Extravazare ³
Cu frecvență necunoscută	Inflamație a mucoaselor
¹ Au fost raportate decese cauzate de sepsis la pacienții tratați cu topotecan (vezi pct. 4.4).	
² Colita neutropenică, inclusiv colita neutropenică fatală, a fost raportată ca o complicație a neutropeniei induse de topotecan (vezi pct. 4.4).	
³ Reacțiile au fost ușoare și, în general, nu au necesitat tratament specific.	

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

Frecvențele asociate cu evenimentele adverse hematologice și non-hematologice enumerate mai jos reprezintă evenimentele adverse raportate considerate a fi legate/posibil legate de tratamentul cu topotecan.

Hematologice

Neutropenie

severă (număr de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) în timpul primului ciclu de tratament la 55 % dintre pacienți, având durată $\geq$ șapte zile la 20% dintre pacienți, iar per ansamblu la 77% dintre pacienți (în 39% dintre ciclurile de tratament). Asociat neutropeniei severe, au apărut febră sau infecții la 16% dintre pacienți în timpul primului ciclu de tratament, iar per ansamblu la 23% dintre pacienți (în 6% dintre ciclurile de tratament). Valoarea mediană a timpului până la apariția neutropeniei severe a fost de nouă zile, iar valoarea mediană a duratei acesteia a fost de șapte zile. Neutropenia severă a avut o durată mai mare de șapte zile în 11% dintre ciclurile de tratament, 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 ciclurile de tratament) a apărut febră și la 26% (9% dintre ciclurile de tratament) au apărut infecții. În plus, la 5% dintre toți pacienții tratați (1% dintre ciclurile de tratament) a apărut sepsis (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie

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

Anemie

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

Non-hematologice

Reacții adverse non-hematologice raportate frecvent au fost cele gastro-intestinale cum ar fi greață (52%), vărsături (32%) și diaree (18%), constipație (9%) și mucozită (14%). Incidența senzației de greață, vărsăturilor, diareei și mucozitei severe (de Grad 3 sau 4) a fost de 4%, 3%, 2% și, respectiv, 1%.

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% pentru ambele .

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

Alte evenimente adverse severe care au fost raportate 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 cadrul studiilor clinice, erupțiile cutanate tranzitorii au fost raportate la 4% dintre pacienți, iar pruritul la 1,5% dintre pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

Nu există un antidot cunoscut în caz de supradozaj cu topotecan. Tratamentul ulterior trebuie efectuat conform indicațiilor clinice sau așa cum este recomandat de centrul național de toxicologie, acolo unde acesta există.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

Eficacitate și siguranță clinică

Cancer ovarian recidivat

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

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

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

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

Neoplasm pulmonar cu celule mici (NPCM) recidivat

Un studiu de fază a III-a (studiul 478) a comparat topotecanul administrat pe cale orală împreună cu utilizarea celor mai bune măsuri de susținere (BMS) (n = 71) cu utilizarea doar de BMS (n = 70) la pacienții 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 topotecanului 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 îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește supraviețuirea generală, 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 beneficiat doar de BMS (p = 0,0104).

Rapoartele de autoevaluare a simptomelor, efectuate de către pacienți cu ajutorul unei metode de evaluare deschise, au arătat o tendință constantă de ameliorare a simptomelor în cazul tratamentului cu topotecan administrat pe cale orală + BMS.

Un studiu de Fază II (Studiul 065) și un studiu de Fază III (Studiul 396) au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea topotecanului administrat pe cale orală, comparativ cu cea a topotecanului administrat pe cale intravenoasă, la pacienți cu recidivă după mai mult de 90 zile de la terminarea unei scheme anterioare de chimioterapie (vezi Tabelul 1). În rapoartele de autoevaluare a simptomelor efectuate de către pacienți cu ajutorul unei scale de evaluare deschise în fiecare dintre aceste două studii s-a constatat că administrarea orală și cea intravenoasă a topotecanului a fost asociată cu o ameliorare similară a simptomelor la pacienții cu NPCM sensibil, recidivant.

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

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

N = numărul total de pacienți tratați

ÎI = Interval de încredere

În cadrul altui studiu clinic randomizat de fază III care a comparat topotecanul administrat pe cale intravenoasă (i.v.) cu ciclofosfamida, doxorubicina și vincristina (CAV) la pacienții cu recidivă a NPCM sensibil, rata de răspuns general a fost de 24,3 % în cazul topotecanului comparativ cu 18,3 %

în grupul de tratament cu CAV. Valoarea mediană a timpului până la progresia bolii a fost similară în cadrul celor două grupuri (13,3 săptămâni și, respectiv, 12,3 săptămâni). Valorile mediane ale supraviețuirii pentru cele două grupuri de pacienți au fost de 25,0 și, respectiv, 24,7 săptămâni. Riscul relativ al supraviețuirii în cadrul grupului cu topotecan i.v comparativ cu CAV a fost de 1,04 (ÎI 95 % 0,78-1,40).

Rata de răspuns la topotecan în cadrul programului combinat pentru tratamentul neoplasmului 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 (ÎI 95%: 27,6; 33,4).

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

Cancer de col uterin

În cadrul unui studiu clinic randomizat, comparativ, de fază III, efectuat de către Grupul de Oncologie Ginecologică (GOG 0179), administrarea topotecanului și cisplatinei (n = 147) a fost comparată cu administrarea cisplatinei 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 prin iradiere nu au fost considerate adecvate. Asocierea topotecanului și cisplatinei a oferit un beneficiu semnificativ statistic în supraviețuirea generală comparativ cu monoterapia cu cisplatină, după ajustarea dozelor în funcție de analizele intermediare (Log-rank p = 0,033).

Tabelul 2. Rezultatele studiului GOG-0179

Populația ITT		
	Cisplatină 50 mg/ m ² în ziua 1, la interval de 21 zile	Cisplatină 50 mg/ m ² în ziua 1 + Topotecan 0,75 mg/ m ² în zilele 1-3, la interval de 21 zile
Supraviețuire (luni)	(n = 146)	(n = 147)
Valoare mediană (ÎÎ 95 %)	6,5 (5,8, 8,8)	9,4 (7,9, 11,9)
Risc relativ (ÎÎ 95 %)	0,76 (0,59-0,98)	
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 (ÎÎ 95 %)	8,8 (6,4, 11,5)	15,7 (11,9, 17,7)
Rată risc relativ (ÎÎ 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 (ÎÎ 95 %)	5,9 (4,7, 8,8)	7,9 (5,5, 10,9)
Risc relativ (ÎÎ 95 %)	0,85 (0,59, 1,21)	

La pacientele (n = 39) cu recidivă apărută în interval de 180 de zile după chimioradioterapie cu cisplatină, valoarea mediană a supraviețuirii în brațul la care s-a administrat topotecan plus cisplatină a fost de 4,6 luni (ÎI 95 %: 2,6, 6,1) comparativ cu 4,5 luni (ÎI 95 %: 2,9, 9,6) în 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 în brațul la care s-a administrat topotecan plus cisplatină a fost de 9,9 luni (ÎI 95 %: 7, 12,6) comparativ cu 6,3 luni (ÎI 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.

În cadrul unui studiu clinic deschis, efectuat la copii și adolescenți ($n = 108$, vârste cuprinse între câteva luni și 16 ani) cu tumori solide recidivante sau progresive, a fost administrat topotecan în doză inițială de $2,0 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală, sub formă de perfuzie intravenoasă cu o durată de 30 de minute, timp de 5 zile consecutiv, ciclu de tratament repetat la fiecare 3 săptămâni timp de până la un an, depinzând de răspunsul la tratament. Tipurile de tumori au inclus Sarcom Ewing/tumora neuroectodermală primitivă, neuroblastom, osteoblastom și rhabdomyosarcom. Activitatea antitumorală a fost demonstrată, în special, la pacienții cu neuroblastom. Toxicitatea topotecanului la copii și adolescenți cu tumori solide recidivante și refractare a fost similară cu cea observată retrospectiv la pacienții adulți. În cadrul acestui studiu, la 46 de pacienți (43 %) s-a administrat FSC-G timp de 192 (42,1 %) de cicluri de tratament; la 65 de pacienți (60 %) s-a efectuat transfuzie de masă eritrocitară și la 50 (46 %) transfuzie de masă trombocitară, timp de 139 și, respectiv, 159 de cicluri de tratament (30,5 % și, respectiv, 34,9 %). Pe baza efectelor toxice de mielosupresie care limitează doza, în cadrul unui studiu de farmacocinetică efectuat la copii și adolescenți cu tumori solide refractare, doza maximă tolerată (DMT) a fost stabilită la valoarea de $2,0 \text{ mg/m}^2$ și zi în asociere cu FSC-G și $1,4 \text{ mg/m}^2$ și zi fără FSC-G (vezi pct. 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

După administrarea intravenoasă zilnică a topotecanului în doze de 0,5 până la $1,5 \text{ mg/m}^2$ 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), echivalent cu aproximativ $2/3$ din fluxul sanguin hepatic. De asemenea, topotecanul a prezentat un volum de distribuție crescut, 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 profilului farmacocinetic pe parcursul celor 5 zile de administrare. Aria de sub curbă a crescut aproximativ proporțional cu creșterea dozei. Acumularea topotecanului este scăzută sau absentă în urma administrării zilnice repetate și nu există dovezi privind modificarea profilului farmacocinetic după administrarea de doze repetate. Studiile preclinice arată că legarea topotecanului de proteinele plasmatică este scăzută (35 %), iar distribuția între celulele sanguine și plasmă a fost relativ omogenă.

Metabolizare

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

Metabolizarea este responsabilă de $< 10 \%$ din eliminarea topotecanului. Un metabolit N-demetilat, care s-a demonstrat a avea activitate similară sau mai redusă față de compusul nemodificat în cadrul unui test efectuat pe culturi de celule, a fost identificat în urină, plasmă și materiile 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-glucuronoconjugat al topotecanului și al topotecanului N-demetilat.

Eliminare

Recuperarea globală a substanțelor care provin din topotecan după administrarea a cinci doze zilnice de topotecan a fost de 71 până la 76% din doza administrată i.v.. Aproximativ 51% a fost excretată urinar sub formă de topotecan și 3% sub formă de topotecan N-demetilat. Eliminarea prin materiile fecale a topotecanului total este de 18%, iar eliminarea prin materiile fecale a topotecanului N-demetilat este de 1,7%. Per total, metabolitul N-demetilat reprezintă mai puțin de 7% (între 4 și 9%) din cantitatea totală de substanțe care provin din topotecan recuperată în urină și materiile fecale. Topotecan-O-glucuronoconjugat și N-demetil-topotecan-O-glucuronoconjugat din urină au reprezentat mai puțin de 2%.

Datele obținute *in vitro* la om utilizând microzomi hepatici indică formarea de cantități mici de topotecan N-demetilat. *In vitro*, topotecanul nu a inhibat izoenzimele citocromului P 450 CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E, CYP 3A sau CYP 4A și nici nu a inhibat enzimele citosolice umane dihidropirimidin-oxidaza sau xantin-oxidaza.

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Clearance-ul plasmatic la pacienții cu insuficiență hepatică (valorile bilirubinemiei cuprinse între 1,5 și 10 mg/dl) a scăzut la aproximativ 67% comparativ cu un lot control de pacienți. Timpul de înjumătățire plasmatică al topotecanului a crescut cu aproximativ 30%, dar nu s-au observat modificări evidente ale volumului de distribuție. Clearance-ul plasmatic al topotecanului total (forma activă și inactivă) la pacienții cu insuficiență hepatică a scăzut numai cu aproximativ 10% comparativ cu lotul control de pacienți.

Insuficiență renală

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

Vârstă/masă corporală

În cadrul unui studiu clinic populațional, mai mulți factori, incluzând vârsta, greutatea și prezența ascitei nu au determinat efecte semnificative asupra clearance-ului total al topotecanului (forma activă și inactivă).

Copii și adolescenți

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Ca urmare a mecanismului său de acțiune, topotecanul determină efecte genotoxice la nivelul celulelor de mamifere (celulele limfomatoase la șoarece și limfocitele umane) *in vitro* și la nivelul celulelor din măduva osoasă la șoarece *in vivo*. De asemenea, s-a demonstrat că topotecanul determină letalitate embrio-fetală în cazul administrării la șobolani și iepuri.

În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate cu topotecan la șobolani, nu au fost raportate efecte asupra fertilității la masculi sau femele; cu toate acestea, la femele au fost observate fenomene de super-ovulație și creșterea ușoară a numărului de sarcini pierdute în perioada de pre-implantare.

Nu a fost studiat potențialul carcinogen al topotecanului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid tartric (E 334)

Acid clorhidric (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul sigilat

3 ani.

După prima deschidere

Stabilitatea fizico-chimică a medicamentului în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C în condiții normale de lumină și la 2-8°C dacă medicamentul este protejat de lumină. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de și în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească 24 de ore la 2-8°C, decât dacă reconstituirea/diluția s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml este disponibil în flacoane transparente din sticlă de tip I închis cu dop din cauciuc clorobutitic prevăzut cu capsă din aluminiu și capac sigilant din plastic.

Fiecare flacon conține 4 ml concentrat.

Topotecan Hospira este disponibil în cutii care conțin 1 flacon sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Topotecan Hospira se prezintă sub formă de concentrat steril care conține topotecan 4 mg în 4 ml de soluție (1 mg/ml).

Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a detecta prezența eventualelor particule și modificări de culoare. Topotecan Hospira este o soluție de culoare galbenă/galben-verzuie. Produsul nu trebuie administrat dacă se observă particule vizibile.

Înainte de administrare, este necesară diluarea suplimentară fie cu soluție salină izotonă injectabilă (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)) sau soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru a obține o concentrație finală cuprinsă între 25 și 50 micrograme/ml.

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

- Personalul trebuie instruit în ceea ce privește prepararea și administrarea medicamentului.
- Femeile gravide din cadrul personalului nu trebuie să manipuleze acest medicament.
- Personalul care manipulează acest medicament trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.
- Toate materialele utilizate pentru administrare sau curățare, inclusiv mănușile, trebuie depozitate în saci de deșeuri cu risc crescut pentru a fi incinerate la temperaturi crescute. Deșeurile lichide pot fi îndepărtate utilizând cantități mari de apă.
- În cazul contactului accidental cu tegumentele sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă. În cazul în care iritația persistă, trebuie consultat medicul.
- Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/633/001 – (x1)
EU/1/10/633/002 – (x5)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 10 Iunie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Service Company BV

Hermeslaan 11

1932 Zaventem

Belgia

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMATII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Topotecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: acid tartric (E 334), apă pentru preparate injectabile și acid clorhidric (E 507)
sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
4 mg/4 ml
1 flacon
5 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:
A se utiliza imediat după deschiderea ambalajului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

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

ATENȚIE: Acesta este un medicament citotoxic. Instrucțiunile speciale cu privire la manipulare și la eliminare trebuie respectate (a se vedea prospectul).

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/633/001 (x1)

EU/1/10/633/002 (x5)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

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

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
topotecan
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se dilua înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

4 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Pfizer Europe MA EEIG

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Topotecan Hospira 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție Hospira Topotecan

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Topotecan Hospira și pentru ce se utilizează

Topotecan Hospira ajută la distrugerea tumorilor. Medicul sau asistenta vă va administra medicamentul în spital, sub formă de perfuzie intravenoasă (prin picurare).

Topotecan Hospira este utilizat pentru tratamentul:

- **cancerului ovarian și a cancerului pulmonar cu celule mici** care au recidivat după chimioterapie.
- **cancerului de col uterin avansat** în cazul în care operația sau tratamentul prin radioterapie nu este posibil. În tratamentul cancerului de col uterin, Topotecan Hospira este asociat cu un alt medicament numit cisplatină.

Medicul dumneavoastră va decide împreună cu dumneavoastră dacă tratamentul cu Topotecan Hospira este mai bun comparativ cu tratamentul cu medicamentele chimioterapice inițiale.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Topotecan Hospira

Nu trebuie să vi se administreze Topotecan Hospira:

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

Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra acest medicament, medicul dumneavoastră trebuie să știe:

- dacă aveți orice probleme renale sau hepatice. Este posibil ca doza de Topotecan Hospira pe care o primiți să necesite modificări.
- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea” de mai jos.
- dacă intenționați să deveniți tată. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea” de mai jos.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Topotecan Hospira împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv preparate pe bază de plante sau medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Reamintiți-vă să îi spuneți medicului dacă începeți să luați orice alte medicamente în timp ce urmați tratament cu Topotecan Hospira.

Sarcina și alăptarea

Topotecan Hospira nu se recomandă femeilor gravide. Acesta poate avea efecte dăunătoare asupra copilului conceput înainte, în timpul sau imediat după tratament. Trebuie să utilizați măsuri eficace de contracepție în timpul tratamentului cu topotecan și timp de 6 luni după finalizarea tratamentului. Cereți sfatul medicului dumneavoastră. Nu încercați să rămâneți gravidă înainte ca medicul dumneavoastră să vă informeze că acest lucru se poate face în siguranță.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri eficace de contracepție și să nu conceapă un copil în timp ce li se administrează topotecan și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului. Pacienții de sex masculin care doresc să devină părinți trebuie să ceară medicului sfaturi privind planificarea familială sau despre tratament. Dacă partenera dumneavoastră rămâne gravidă pe perioada tratamentului dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Nu alăptați dacă sunteți tratată cu topotecan. Nu reluați alăptarea până când medicul nu vă spune că puteți face acest lucru în siguranță.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Topotecan Hospira conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză adică practic „nu conține sodiu”. Dacă medicul dumneavoastră utilizează o soluție salină obișnuită pentru a dilua Topotecan Hospira, atunci doza de sodiu primită este mai mare.

3. Cum să utilizați Topotecan Hospira

Doza de topotecan care vi se administrează este stabilită de către medicul dumneavoastră și depinde de:

- cât de mare este corpul dumneavoastră (suprafața corporală măsurată în metri pătrați)
- rezultatele analizelor de sânge efectuate înainte de începerea tratamentului
- boala tratată.

Doza uzuală

- **Cancerul ovarian și cancerul pulmonar cu celule mici:** 1,5 mg pe m² de suprafață corporală și zi. Tratamentul vi se va administra o dată pe zi, timp de 5 zile. În mod normal, această schemă de tratament va fi repetată la interval de 3 săptămâni.

- **Cancerul de col uterin:** 0,75 mg pe m² de suprafață corporală și zi. Tratamentul vi se va administra o dată pe zi, timp de 3 zile. În mod normal, această schemă de tratament va fi repetată la interval de 3 săptămâni.

În tratamentul cancerului de col uterin, Topotecan Hospira este asociat cu un alt medicament, denumit cisplatină. Medicul dumneavoastră va determina doza corectă de cisplatină.

Tratamentul poate fi diferit, în funcție de rezultatele analizelor dumneavoastră de sânge efectuate periodic.

Cum se administrează topotecanul

Un medic sau o asistentă vă va administra topotecan, în braț, sub formă de perfuzie pe durata a aproximativ 30 de minute.

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave: informați-vă medicul

Aceste reacții adverse **foarte frecvente** pot apărea la **mai mult de 1 din 10 pacienți** tratați cu Topotecan Hospira:

- **Semne de infecție.** Topotecan poate să scadă numărul de globule albe și poate reduce rezistența dumneavoastră la infecții. Aceasta chiar vă poate pune viața în pericol. Semnele includ:
 - febră
 - deteriorare gravă a stării generale
 - simptome de infecție locală, cum sunt dureri de gât sau tulburări urinare (de exemplu senzație de usturime la urinare, care poate fi semnul unei infecții urinare).
 - Durerile ocazionale severe de stomac, cu febră și posibil diaree (rareori cu sânge) pot fi semne ale inflamației intestinului (*colită*).

Această reacție adversă **rară** poate afecta **până la 1 din 1000 de pacienți** tratați cu Topotecan Hospira:

- **Inflamație la nivelul plămânilor** (*boală pulmonară interstițială*): Prezența unui risc crescut de a avea această reacție adversă dacă aveți deja o afecțiune a plămânilor, ați efectuat ședințe de radioterapie la nivelul plămânilor sau ați luat anterior medicamente care au determinat afectarea plămânilor. Semnele includ:

- dificultate în respirație
- tuse
- febră

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre simptomele acestor boli, deoarece poate fi necesară spitalizarea.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot să apară la **mai mult de 1 din 10 pacienți** tratați cu Topotecan Hospira:

- Stare generală de slăbiciune și oboseală (*anemie* temporară). Uneori, din acest motiv este posibil să aveți nevoie de transfuzii de sânge.
- Vânătași sau sângerări neobișnuite, determinate de scăderea numărului de celule responsabile de coagularea sângelui. Aceasta poate determina sângerări severe în urma unor traumatisme relativ mici cum sunt tăieturi minore. Rar, pot să apară sângerări mult mai severe (hemoragie). Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră pentru a primi sfaturi despre cum să reduceți la minim riscul de sângerare.
- Scădere în greutate și pierderea poftei de mâncare (anorexie), oboseală, slăbiciune.
- Greață (senzație de rău), vărsături (stare de rău), diaree, dureri de stomac, constipație
- Inflamație și ulceratii la nivelul gurii, limbii sau gingiilor
- Temperatură crescută (febră)
- Căderea părului.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot să apară **până la 1 din 10 pacienți** tratați cu Topotecan Hospira:

- Alergii sau reacții de *hipersensibilitate* (incluzând apariția unei erupții trecătoare pe piele).
- Colorarea în galben a pielii.
- Stare de rău.
- Senzație de mâncărime.

Reacții adverse rare

Acestea pot să apară **până la 1 din 1000** de pacienți tratați cu Topotecan Hospira:

- Reacții alergice severe sau reacții *anafilactice*.
- Umflare determinată de acumularea de lichid (*angioedem*).
- Durere ușoară și inflamație la locul de injectare.
- Erupție însoțită de mâncărime la nivelul pielii (*urticarie*).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

Frecvența unora dintre reacțiile adverse nu este cunoscută (evenimentele provenite din raportări spontane și frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

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

Dacă sunteți tratată pentru cancer de col uterin, pot apărea reacții adverse de la alt medicament (*cisplatină*) care vi se administrează împreună cu Topotecan Hospira. Aceste reacții adverse sunt descrise în prospectul pentru cisplatină.

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Topotecan Hospira

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Topotecan Hospira după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după „EXP”.

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela.

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

Acest medicament este de unică folosință. După deschidere, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, Topotecan Hospira poate fi utilizat pentru până la maxim 24 de ore dacă este păstrat în frigider (protejat de lumină) sau la temperatura camerei (în condiții normale de lumină).

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule vizibile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Topotecan Hospira

- Substanța activă din Topotecan Hospira este topotecan (sub formă de clorhidrat). Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține topotecan 1 mg (sub formă de clorhidrat). Fiecare flacon a 4 ml conține topotecan 4 mg (sub formă de clorhidrat).

- Celelalte componente sunt: acid tartric (E 334), apă pentru preparate injectabile și acid clorhidric (E 507) sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Topotecan Hospira și conținutul ambalajului

Topotecan Hospira este un concentrat pentru soluție perfuzabilă, limpede, de culoare galbenă sau galben-verzuie disponibil în flacoane transparente din sticlă a câte 4 ml concentrat.

Topotecan Hospira este disponibil în două mărimi de ambalaj, conținând 1 flacon sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Producătorul

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +_356 2134 4610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Espania

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății :**Păstrarea, Utilizarea, Manipularea și Eliminarea Topotecanului Hospira****Condiții de păstrare**

Flacon sigilat: A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Utilizare

A se vedea RCP-ul pentru informații complete.

Înainte de a se administra pacientului este necesară diluarea Topotecan Hospira 4 mg/4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă până la concentrația finală de 25-50 micrograme/ml. Solvenții aprobați pentru diluare sunt soluția salină izotonă injectabilă (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)) sau soluția injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Folosiți o tehnică aseptică în timpul oricărei diluări suplimentare a soluției perfuzabile.

Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a detecta prezența eventualelor particule și modificări de culoare. Topotecan Hospira este o soluție de culoare galbenă/galben-verzuie.

Înainte de administrarea primului ciclu de tratament cu topotecan, pacienții trebuie să prezinte numărul inițial de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$, numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și hemoglobinemia $\geq 9 \text{ g/dl}$ (după transfuzie, dacă este necesar). Neutropenia și trombocitopenia trebuie ținute sub control. Pentru detalii suplimentare, consultați RCP-ul.

Doze: Cancer ovarian și neoplasm pulmonar cu celule mici

Doza inițială: $1,5 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală și zi, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe durata a 30 de minute, timp de 5 zile consecutive, cu un interval liber de 3 săptămâni între ciclurile de tratament.

Dozele ulterioare: Topotecan nu trebuie readministrat decât în cazul în care numărul de neutrofile este $\geq 1 \times 10^9/l$, numărul de trombocite este $\geq 100 \times 10^9/l$, iar hemoglobinemia este $\geq 9 \text{ g/dl}$ (după transfuzie, dacă este necesar).

Doze: Cancer de col uterin

Doza inițială: $0,75 \text{ mg/m}^2$ suprafață corporală și zi, administrată zilnic, sub formă de perfuzie intravenoasă pe durata a 30 de minute, în zilele 1, 2 și 3 ale ciclului de tratament. Cisplatina este administrat în ziua 1, sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză de 50 mg/m^2 și zi ulterior administrării dozei de topotecan. Această schemă de tratament se repetă la fiecare 21 de zile timp de 6 cicluri de tratament sau până la apariția progresiei bolii.

Dozele ulterioare: Topotecan nu trebuie readministrat decât în cazul în care 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).

Doze: Pacienții cu insuficiență renală

Date limitate indică faptul că doza trebuie redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată. Pentru detalii suplimentare, consultați RCP-ul.

Doze: Copii și adolescenți

Sunt disponibile date limitate. Nu se recomandă utilizarea la această grupă de vârstă..

Stabilitatea fizico-chimică a medicamentului în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 25°C în condiții normale de lumină și la $2-8^\circ\text{C}$ dacă medicamentul este protejat de lumină. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, perioada și condițiile de păstrare înainte de și în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod obișnuit nu trebuie să depășească 24 de ore la $2-8^\circ\text{C}$, decât dacă reconstituirea/diluția s-a efectuat în condiții aseptice controlate și validate.

Instrucțiuni pentru manipulare și eliminare

Trebuie respectate procedurile obișnuite pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice:

- Personalul trebuie instruit în ceea ce privește prepararea, administrarea și eliminarea medicamentului.
- Femeile gravide din cadrul personalului medical nu trebuie să manipuleze acest medicament.
- Personalul care manipulează acest medicament trebuie să poarte îmbrăcăminte de protecție incluzând mască, ochelari și mănuși.

- Toate materialele utilizate pentru prepararea, administrarea sau curățarea acestui medicament, inclusiv mănușile, trebuie depozitate în saci de deșeuri cu risc crescut pentru a fi incinerate la temperatură mare. Deșeurile lichide pot fi îndepărtate utilizând cantități mari de apă.
- În caz de contact accidental cu tegumentele sau ochii, zonele respective trebuie clătite imediat cu cantități mari de apă. În cazul în care iritația persistă, trebuie consultat medicul.
- Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.